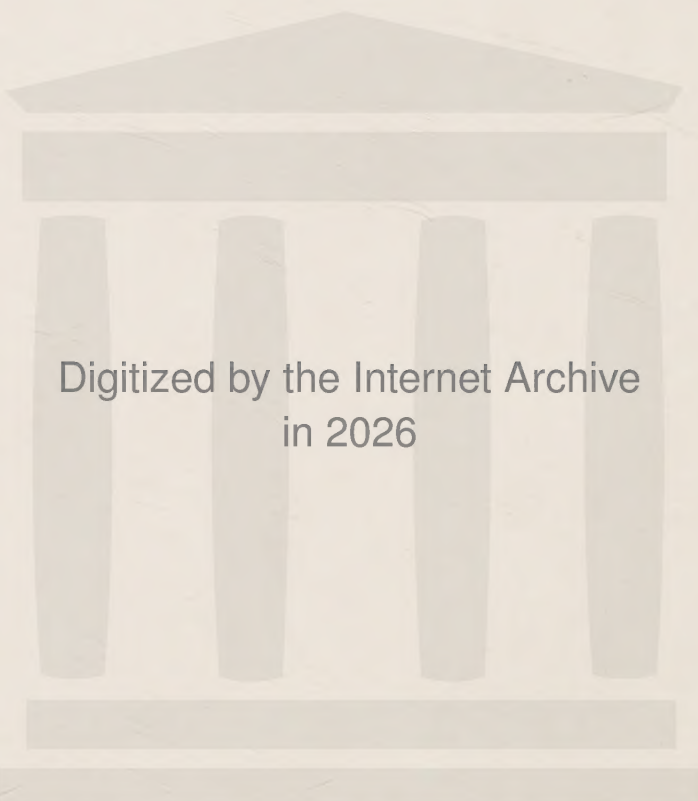


**DIE WIRKUNG VON EMBRYOSCHILDDRÜSEN-
KULTURMEDIUM AUF DIE SCHILDDRÜSE,
NEBENSCHILDDRÜSE UND EINIGE BLUTPARAMETER
VON 10 TAGEN UND 4 WOCHEN ALTEN KÜKEN.**

**vorgelegt von
Eman Ibrahim Ahmed Wasfi
aus
Kairo/Ägypten**

München 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0084

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Krankheiten des Hausgeflügels,
der Zier- und Zoovögel
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. J. Kösters

Angefertigt unter Leitung
von Frau Prof. Dr. I. GYLSTORFF

DIE WIRKUNG VON EMBRYOSCHILDDRÜSENKULTURMEDIUM
AUF DIE SCHILDDRÜSE, NEBENSCHILDDRÜSE UND EINIGE
BLUTPARAMETER VON 10 TAGEN UND 4 WOCHEN ALTEN KÜKEN.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Eman Ibrahim Ahmed Wasfi

aus

Kairo/Ägypten

München 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan
Referent: Prof. Dr. I. Gylstorff
Korreferent: Prof. Dr. H.-G. Liebich

Tag der Promotion: 26. Februar 1982



MEINEM LIEBEN MANN
IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATUR	2
2.1. Entwicklung der Schilddrüse	2
2.2. Entwicklung der Parathyreoidea und des Ultimobranchialen Organes	3
2.3. Anatomische Beziehungen zwischen Schilddrüsen, Nebenschilddrüsen und Ultimobranchialen Organen	4
2.4. Morphologie der Schilddrüse	4
2.4.1. Makroskopische Struktur beim erwachsenen Haushuhn	4
2.4.2. Mikroskopische Struktur	5
2.4.3. Ultrastruktur der Schilddrüse	7
2.5. Morphologie der Parathyreoidea	10
2.5.1. Makroskopische Struktur der Nebenschilddrüse	10
2.5.2. Histologie der Nebenschilddrüse des Haushuhns	10
2.5.3. Ultrastruktur der Parathyreoidea	11
2.6. Morphologie der Ultimobranchialen Organe	12
2.7. Physiologie der Schilddrüse	14
2.7.1. Biosynthese der Schilddrüsenhormone	14
2.7.2. Nachweis anderer Hormone in den Schilddrüsen	16
2.7.3. Der Transport von Schilddrüsenhormon im Blut	18
2.7.4. Steuerung der Schilddrüsensekretion	20
2.7.5.1. Schilddrüsenfunktion und Stoffwechselrate	21

2.7.5.2. Schilddrüsenfunktion und Wachstum	22
2.7.5.3. Schilddrüsen- und Gonadenfunktion	23
2.7.5.4. Schilddrüsenfunktion und Schlupf	25
2.7.5.5. Der Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf Mauser und Federwachstum	26
2.7.5.6. Schilddrüsenfunktion und Umwelt	29
2.8. Der Kalziumstoffwechsel des Huhnes	30
2.8.1. Die Beziehungen zwischen Schilddrüsenhormonen und dem Kalzium-Stoffwechsel	34
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	40
3.1. Versuchsplan	40
3.1.1. Versuch 1	40
3.1.2. Versuch 2	41
3.2. <u>Material und Methode</u>	42
3.2.1. Die Organkultur	42
3.2.2. Biggers Medium (BGJ) modifiziert	43
3.2.3. Blutentnahme und Plasmagewinnung	44
3.2.4. Bestimmung von Kalzium, Phosphor und alkalischer Phosphatase	45
3.2.4.1. Kalzium	45
3.2.4.2. Phosphor	45
3.2.4.3. Alkalische Phosphatase	46
3.2. <u>Ergebnisse</u>	47
3.2.1. Morphologische Untersuchungen	47
3.2.1.1. Schilddrüsen der Embryonen	47

	Seite
3.2.1.1.1. Lage der Schilddrüsen	47
3.2.1.1.2. Histologie der Schilddrüsen 20 Tage alter Embryonen (vor Inkubation)	47
3.2.1.1.3. Histologie der Embryoschilddrüsen nach 24 Stunden Organkultur	48
3.2.1.1.4. Histologie der Embryoschilddrüsen nach 48 Stunden Organkultur	49
3.2.1.1.5. Histologie der Embryoschilddrüsen nach 72 Stunden Organkultur	49
3.2.1.1.6. Histologie der Embryoschilddrüsen nach 96 Stunden Organkultur	50
3.2.1.2. Histologie von Schilddrüse, Parathyreoidea und Thymus der Hühnerküken	50
3.2.1.2.1. Versuch 1 im Alter von vier Wochen	50
3.2.1.2.2. Versuch 2 im Alter von 10 Tagen	54
3.3. <u>Biochemische Untersuchungen</u>	56
3.3.1. Versuch 1	56
3.3.1.1. Gruppe 1	56
3.3.1.2. Gruppe 2	61
3.3.1.3. Gruppe 3	65
3.3.1.4. Gruppe 4	69
3.3.2. Versuch 2	73
4. DISKUSSION	78
5. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY	82
ABBILDUNGEN 1 und 2	84
ABBILDUNG 3	85
6. LITERATURVERZEICHNIS	86

1. EINLEITUNG

Sicher nehmen die Schilddrüse und die von ihr produzierten Hormone auch beim Vogel eine zentrale Stelle im Stoffwechselgeschehen ein. Zahlreiche experimentelle Untersuchungsergebnisse liegen über ihren Einfluß auf physiologische und biochemische Parameter vor. Dagegen ist die Bedeutung pathologischer Prozesse, insbesondere in Bezug auf klinische Störungen, mit wenigen Ausnahmen, wie z.B. Atemnot beim Wellensittich infolge Schilddrüsenvergrößerung, Befiederungsstörungen als Folge von Schilddrüsenhypoplasie, weitgehend ungeklärt. Es wurden aber in den letzten Jahren im Sektionsmaterial des Lehrstuhls für Krankheiten des Hausgeflügels, der Zier- und Zoovögel nicht selten Schilddrüsenhyper- und -hypoplasien bei den verschiedensten Vogelarten festgestellt.

Da eine Hyperplasie bei Legehennen so z.B. in einer eingehend untersuchten Käfighaltung (ROLF, 1978) festgestellt wurde, bei denen gleichzeitig eine Hyperkalzaemie bestand, erschien es von Interesse, den Zusammenhang zwischen Mineralstoffwechsel und Schilddrüsenaktivität näher zu überprüfen.

Es wurde mir die Aufgabe gestellt, die neueste diesbezüglich vorhandene Literatur zusammenzustellen. Außerdem sollte untersucht werden, ob die von FEINBLATT et al. (1976) in vitro festgestellte direkte Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Schilddrüseninhaltsstoffe in vivo nachweisbar ist.

2. LITERATUR

2.1. Entwicklung der Schilddrüse

Die embryonale Entwicklung der aviären Schilddrüse wurde von ROMANOFF (1960) untersucht. Danach entsteht die Schilddrüse als medioventrales Divertikulum in der Pharynxanlage bereits am 2. oder 3. Bruttag. Bis zum 5. Entwicklungstag haben sich zwei Lobi gebildet und gleichzeitig sind die Zellen in Richtung des 3. Aortenbogens gewandert, wo sie als Doppellagen, umgeben von Bindegewebe, vorhanden sind. Um den 8. Bruttag dringt Mesenchym zwischen das Schilddrüsengewebe und trennt dadurch die Drüsenzellen scheiben- oder strangartig voneinander ab. Die nächste große Veränderung tritt zwischen dem 10. und 13. Tag auf. Sie besteht aus einer Akkumulation von Kolloid-Tröpfchen in den Zellen und Erscheinen des ersten extrazellulären Kolloids. Die sekretorischen Zellen ordnen sich zu sphärischen Follikeln (BRADWAY, 1929).

Während der 2. Hälfte der Brutzeit nimmt der Durchmesser der Follikel laufend infolge Proliferation von Epithelzellen und Kolloid-Ansammlung zu. Die apikale Oberfläche der Zellen ist durch Zilien gekennzeichnet (FUJITA, 1963; HILFER, 1964).

Im elektronenmikroskopischen Bild ist der Golgi-Apparat ab dem 8. Bruttag gut ausgebildet. Das rauhe endoplasmatische Retikulum ist in den Epithelzellen ab dem 11. Tag zunehmend nachweisbar (FUJITA et al., 1962; FUJITA, 1963), so daß diese Zellen ab dem 14. Tag das Aussehen der Schilddrüsenzelle eines erwachsenen Huhnes erhalten (HILFER, 1964). Der morphologische Aufbau spricht dafür, daß Schilddrüsenhormone ab dem 11. Bruttag synthetisiert werden können. Außerdem haben HANSBOROUGH & KHAN (1951) ¹³¹Jod-markiertes Kolloid in den Schilddrüsen von Embryonen dieses Alters durch Autoradiographie identifiziert. Jedoch zeigt der

Jodgehalt der Schilddrüse vor dem 16. Brutttag keinen dramatischen Anstieg, was für eine nur geringe Sekretion bis zu diesem Zeitpunkt spricht (SUN, 1932).

Während des Schlupfes nimmt die Konzentration des Blutes an proteingebundenem Jod zu (FREEMAN, 1964).

2.2. Entwicklung der Parathyreoidea und des Ultimobranchialen Organes

Anfänglich entstehen im Embryo aus der 3. und 4. bzw. 5. Schlundtasche vier Nebenschilddrüsen (ROMANOFF, 1960).

Je zwei jeder Seite fusionieren und ergeben eine gelbbraune Drüsenmasse, die der Schilddrüse der jeweiligen Seite dicht anliegt oder direkt mit ihr verbunden ist. Akzessorisches Nebenschilddrüsengewebe wird häufig auch ab dem 11. Tag der Embryonalentwicklung im Thymus und im Ultimobranchialen Organ gefunden (NONIDEZ & GOODALE, 1927; DUDLEY, 1942).

Eingekapselte Knötchen aus Parathyreoideazellen können nicht selten auch im Ultimobranchialen Gewebe identifiziert werden, während aktive C-Zellen gelegentlich in der Nebenschilddrüse auftreten (NARBAITZ, 1972). Auf Grund histologischer Untersuchungen nahm SUN (1932) an, daß keine Parathyreoidhormon-Sekretion während der Entwicklung im Ei stattfindet. Spätere Arbeiten haben aber gezeigt, daß die Synthese dieses Hormons schon um den 8. Brutttag beginnt (NARBAITZ, 1972) und daß eine Sekretion bereits nach ca. 10,5 Tagen stattfindet (GAILLARD, 1959).

Die Ultimobranchialen Organe stammen aus dem Endoderm der 5. bzw. 6. Schlundtasche. Die Zellen wandern in eine Position unterhalb der Parathyreoidea und der Schilddrüse (DUDLEY, 1942). Beim Huhn können ein Epithelkörperchen und das Ultimobranchiale Organ einen Komplex bilden. Das Organ setzt sich aus follikulär oder häufig strangartig angeordneten C-Zellen zusammen.

2.3. Anatomische Beziehungen zwischen Schilddrüsen, Nebenschilddrüsen und Ultimobranchialen Organen

Die anatomischen Beziehungen zwischen Thyreoidea, Parathyreoidea und Ultimobranchialem Organ wurden von DUDLEY (1942), COOP et al. (1967) sowie HODGES (1970) beschrieben. Es besteht ein gewisser Unterschied zwischen der Anordnung der rechten und der linken Körperseite. Die Schilddrüse ist klar von der Nebenschilddrüse abgegrenzt. Die rechte Schilddrüse liegt normalerweise etwas weiter vorne als die linke und es besteht daher rechts eine deutliche Lücke zwischen Thyreoidea und Parathyreoidea.

Die beiden Nebenschilddrüsen liegen meist vollständig versteckt unter der Abzweigung der rechten A.innominata oder der Basis der A.carotis communis.

Das Ultimobranchiale Organ liegt kaudal und medial von den Nebenschilddrüsen, ungefähr in der Mitte des Raumes zwischen letzteren und dem lateralen Rand des Oesophagus.

Das linke Ultimobranchiale Organ liegt dicht am hinteren Rand der Nebenschilddrüse, wobei sein vorderer Rand oft auch unter der Parathyreoidea zu liegen kommt. Es kommen jedoch erhebliche Lagevariationen vor.

2.4. Morphologie der Schilddrüse

2.4.1. Makroskopische Struktur beim erwachsenen Haushuhn

Beim Haushuhn und bei anderen Vogelarten bestehen die Schilddrüsen aus kleinen, paarigen, ovalen, dorsoventral abgeplatteten Körperchen, die in einer ventrolateralen Position im kaudalen Teil des Halses liegen. Nach FRITSCHI (1926) variieren sie in der Farbe von gelbrosa bis rotbraun. Sie haben ihre Lage seitlich der Trachea in enger Nachbarschaft zur A.carotis communis und der V.jugularis in dem von der A.subclavia und A.carotis communis gebildeten Gefäßwinkel.

Tabelle 1

Größe der Schilddrüsen verschiedener Vogelarten
(SCHUMMER, 1973)

Spezies	Länge mm	Breite mm	Dicke mm
Haushuhn	7-12	5-7	2-3
Hausente	7-12	4-5	2-3
Hausgans	11-15	6-8	2-3
Haustaube	6-9	2-5	1-2

2.4.2. Mikroskopische Struktur

Die Schilddrüse wird von einer dünnen Kapsel umhüllt, die hauptsächlich aus gut entwickelten Kollagenfasern und assoziierten Fibroblasten besteht. Die Kapsel enthält zudem zahlreiche, feine elastische Fasern. Sie ist häufig an den Stellen verdickt, an denen kleine Arterien, Venen oder Nerven in die Tiefe ziehen. Die Masse der Drüse besteht aus annähernd sphärischen Follikeln mit wenig interstitiellem Gewebe. Jeder Follikel ist mit einer einschichtigen Epithelzellige ausgekleidet. Die Form dieser Zellen ist ebenso wie Größe und Form der Follikel vom Funktionszustand der Drüse abhängig. Follikel von sehr aktiven Drüsen - z.B. bei wachsenden Junghennen - sind klein und oval und werden von kubischem bis prismatischem Epithel ausgekleidet. Die Zellen enthalten einen großen, runden bis ovalen, vesikulären Kern, der zentral im Plasma liegt. Das Plasma selbst zeigt ein feingranuläres Aussehen (FRITSCHI, 1926). Aktive Follikel enthalten nur kleine Mengen Kolloid. Bei ruhender Drüse sind die Follikel groß und durch eine erhebliche Kolloidansammlung erweitert.

Das auskleidende Epithel ist in der Höhe reduziert und ähnelt einem Plattenepithel. Die Zellen enthalten einen dunkel anfärbbaren, scheinbar spindelförmigen Kern. Das leicht basophile Zytoplasma enthält viele große sekretorische Bläschen.

Das Schilddrüsenkolloid ist ein Protein-Gel, das hauptsächlich aus einem jodierten Protein, dem Thyreoglobulin, besteht (FALCONER, 1971). Es stellt sich im Follikellumen relativ homogen dar.

Das interstitielle Bindegewebe besteht aus geringen Mengen feiner kollagener Fasern und Fibroblasten, die von der Kapsel ins Innere ausstrahlen. Es ist arm an elastischen Fasern, mit Ausnahme der direkten Umgebung von Blutgefäßen (FRITSCHI, 1926). In den interfollikulären Räumen umgibt lockeres Bindegewebe Arteriolen, Venolen, Lymphgefäße und Nerven. Dort, wo die Follikelwände jedoch dicht aneinanderliegen, sind nur sehr dünne Bindegewebslagen mit wenigen abgeplatteten Fibroblasten und Kapillaren vorhanden (HODGES, 1974).

Ein charakteristischer Unterschied der aviären Schilddrüse von der der Säugetiere ist das Fehlen von Gruppen oder Inseln von parafollikulären Zellen beim Vogel. Diese Zellen, auch calcitoninproduzierende Zellen oder C-Zellen genannt, sind in Schilddrüsen der Mammalier vorhanden, da bei diesen ihr Herkunftsgewebe, das Ultimobranchiale Organ, während der Embryoentwicklung mit der Schilddrüse fusioniert (PEARSE und CARVALHEIRA, 1967). Bei Vögeln und niedrigen Vertebraten bleibt das Ultimobranchiale Organ in der Regel während des ganzen Lebens von der Schilddrüse getrennt, so daß nur in Ausnahmefällen, z.B. bei Columbiformes (STOECKEL und PORTE, 1969), C-Zellen in der aviären Schilddrüse gefunden werden. Diese treten dann meist zwischen den Follikelepithelien auf und nicht in echter parafollikulärer Lage.

2.4.3. Ultrastruktur der Schilddrüse

Die Feinstruktur der aviären Schilddrüse ist bisher nur bei wenigen domestizierten Arten, so z.B. bei Ente (SAKAI, 1960), Taube (SAKAI, 1960) und Gans (FUJITA et al., 1962; FUJITA, 1962; HODGES, 1964; FRENCH & HODGES, 1977) untersucht worden.

Die Zellmembran der Follikel epithelien zeigt die charakteristische dreilagige Struktur solcher Zelltypen und ist ca. 7 nm dick. Die lumenseitige Zelloberfläche besitzt besonders im apikalen Zellgebiet Microvilli. Eine mäßige Anzahl von zilienträgenden Epithelzellen ist vorhanden (FRENCH & HODGES, 1977). BLACK et al. (1970) weisen sogar Doppelzilien nach, aber FRENCH & HODGES (1977) betonen, daß es sich in der Regel um einzelstehende Zilien handelt.

Das Zytoplasma der Follikelzellen erscheint als feines granuläres Material von variabler Dichte. Abhängig von der Schnittebene ist der wesentlichste Bestandteil der Kern. Er hat eine regelmäßige runde Außenlinie und füllt das ganze Zentrum der Zelle aus. Ein deutlicher Nukleolus ist meist vorhanden. Bei Hühnerküken bis zum 10. Lebens-tag hat der Nukleolus eine etwas unregelmäßige Außenlinie, in der häufig sehr tiefe Invaginationen auftreten.

Die Mitochondrien erscheinen als runde bis ovale Strukturen. Sie sind relativ zahlreich und gleichmäßig im Plasma verteilt. Ältere Tiere weisen mehr längliche Formen auf, die manchmal auch gebogen, hantelartig oder sogar verzweigt sein können. Viele Mitochondrien liegen in der Nähe des rauhen endoplasmatischen Retikulums oder werden von diesem eingeschlossen. Freie Ribosomen kommen zahlreich und unregelmäßig verstreut im Zytoplasma vor. Sie liegen einzeln oder in rosettenähnlichen Gruppen. Elektronenmikroskopisch dichte,

primäre und sekundäre Lysosome und kleine helle Vesike liegen im apikalen Zellgebiet. Die primären Lysosomen werden von FUJITA (1975) als kleine stark elektronendichte Körperchen von 100-300 nm Durchmesser beschrieben. WOLLMANN (1969) spricht von einer Größe der Lysosomen bis zu 2,5 μm im Durchmesser. Damit überlappen sie sich größtmäßig mit den sekundären Lysosomen. Die sekundären Lysosomen werden als elektronendichte Körperchen beschrieben, die in der Nähe der umhüllenden Membran einen helleren Hof aufweisen. Morphologisch lassen sich beim Säugetier zwei Stadien der Hormonbildung in der Schilddrüse nachweisen. Der erste Schritt ist die Bildung des spezifischen Proteins innerhalb des erweiterten rauhen endoplasmatischen Retikulums. Der Transfer dieses Proteins via die Lamellen des Golgi-Apparates und die folgende Sekretion als Thyreoglobulin von den subapikalen Vesikeln in das follikuläre Lumen wird auch beim Vogel von FUJITA (1975) beobachtet. Die Jodierung des Thyreoglobulins findet vermutlich im apikalen Zellgebiet statt (PANTIC, 1974; FUJITA, 1975). Der zweite Schritt der Hormonproduktion, nämlich die Aufnahme der Kolloidtröpfchen in das apikale Zytoplasma, die Fusion dieser Tröpfchen mit den primären Lysosomen sowie die nachfolgende Hydrolyse des jodierten Thyreoglobulins zur Bildung des aktiven Hormons, ist nicht so gut bekannt. Die Kolloid-Tröpfchen werden nach Umklammerung großer Mengen von follikulärem Kolloid durch Pseudopodien gebildet (FUJITA, 1975). Sie bestehen aus großen, leicht granulären Körperchen von 500-3000 nm Durchmesser. Nach der Fusion mit einem primären Lysosom wandelt sich das Kolloid-Tröpfchen zum sekundären Lysosom, indem die Hydrolyse des jodierten Thyreoglobulins stattfindet. Die Produkte dieses Prozesses, die Hormone Thyroxin und Trijodthyronin diffundieren aus dem sekundären Lysosom und können die Zelle durch die Basalmembran verlassen (FUJITA, 1975). Die sekundären Lysosomen werden im Verlauf dieser

Vorgänge laufend kleiner und elektronendichter, bis kleine 200 - 500 nm im Durchmesser messende Körperchen von hoher Elektronendichte übrigbleiben, die von FUJITA (1975) "residual bodies" genannt werden.

Nach FRENCH & HODGES (1977) werden in Follikelzellen von sechs Wochen alten Junghennen Strukturen gesehen, die - soweit bisher untersucht - in keiner anderen Altersgruppe auftreten. Sie messen 1,5 - 2,7 μm im Durchmesser und sind um ein Kernstück aus rauhem endoplasmatischem Retikulum aus konzentrisch angeordneten Membranen zusammengesetzt. Die Membranen ähneln denen des Golgi-Apparates. Es werden daraus längliche Zisternen gebildet von ca. 4,0 - 7,0 μm Länge und 12-25 nm Breite, die im Abstand von ca. 25-30 nm voneinander liegen. Bis zu drei werden in einer Einzelzelle nachgewiesen und sie sehen ähnlich aus wie die als "Cytolysosomen" von LOCKE & COLLINS (1965) beschriebenen Strukturen der *Calpodes ethlius* (Insecticidae).

Nach BESTETTI et al. (1977) unterscheidet sich die Ultrastruktur der Kapillaren in der Schilddrüse des Haushuhns charakteristisch von der anderer Vogelarten. Die Endothelzellen zeigen Zytoplasmafortsätze, besonders über dem Kerngebiet, die als "gefenstert" beschrieben werden. Diese Fortsätze ragen ins Kapillarlumen hinein. Im Bild scheinen die gefensterten Enden der Fortsätze miteinander Brücken zu bilden, die ein- oder mehrreihig parallel zum Lumen verlaufen und der Kapillarwand ein "schaumiges" Aussehen verleihen.

2.5. Morphologie der Parathyreoidea

2.5.1. Makroskopische Struktur der Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüsen liegen normalerweise dicht an der Abzweigung der A. innominata und der A. subclavia aus der A. carotis communis (HODGES, 1970).

Vereinzelte kann die Nebenschilddrüse auch noch weiter vorne liegen, d.h. durch einen deutlicheren Zwischenraum von der Abzweigung der A. innominata getrennt sein. Die ursprünglich paarigen Nebenschilddrüsen jeder Seite liegen dicht aneinander und bilden eine einzige runde bis ovale Struktur, die von einer Kapsel umgeben ist. Beim erwachsenen Huhn werden nach SCHUMMER (1973) jeweils drei Glandulae Parathyreoideae unterschieden, die dicht aneinanderliegen.

Akzessorisches parathyreoides Gewebe wird in kleinen Herden häufig auch in anderen Organen der Halsregion gefunden (NONIDEZ & GOODALE, 1927; DUDLEY, 1942). Solche Herde können eingebettet im kaudalen Lappen des Thymus liegen, in verstreutem Thymusgewebe, unterhalb der Kapsel der Schilddrüse und innerhalb des Ultimo-branchialen Organs.

2.5.2. Histologie der Nebenschilddrüse des Haushuhns

Der allgemeine Aufbau der Nebenschilddrüse ist beim Haushuhn in allen Altersgruppen vom Embryo bis zum Legehuhn ähnlich (NARBAITZ, 1972; AN SOO CHAN, 1977; HODGES, 1971). Bei vier Wochen alten Hühnerküken besteht das Parenchym der Parathyreoidea aus Hauptzellen, die in Strängen oder soliden Haufen angeordnet sind und sich im Zustand unterschiedlicher Aktivität befinden. Jede Gruppe von Hauptzellen wird von einer Basalmembran umgeben und durch

Kapillaren und Fibroblasten von anderen Gruppen getrennt. Die Hauptzellen sind polygonal, oval oder länglich. Der Zellkern ist rund oder oval und enthält ein oder mehrere Nukleoli.

Nach HODGES (1971) sind Nervenfasern zwischen den Hauptzellen nachweisbar.

2.5.3. Ultrastruktur der Parathyreoidea

Das Zytoplasma der Hauptzellen wechselt bezüglich der Elektronendichte und enthält eine unterschiedliche Anzahl freier Ribosomen und eine mäßige Zahl von Mitochondrien. Die Anzahl von Ribosomen und Mitochondrien scheint den Funktionszustand der Hauptzellen widerzuspiegeln. In den Hauptzellen sind beim vier Wochen alten Hühnerküken nur relativ wenig sekretorische Granula im Plasma vorhanden, die zufällig verteilt sind. In einigen Zellen sind sie jedoch dicht an die Membran angelagert. Im Zytoplasma werden außerdem umhüllte Bläschen gefunden, deren Funktion noch unbekannt ist (AN SOO CHAN, 1977). Die Membranen benachbarter Zellen sind relativ glatt, manchmal jedoch auch gefaltet oder gefingert. Die interzellulären Räume sind eng und uniform. Gelegentliche Vergrößerungen der Spalten werden durch Desmosomen überbrückt.

Neben den Hauptzellen kommen Zellen vor, die auf Grund der dichten Lagerung der Organellen, zahlreicher Ribosoma und der besonderen Dichte der zytoplasmatischen Matrix elektronendicht erscheinen (AN SOO CHAN, 1977). Die Funktion dieser Zellen beim Vogel ist noch nicht untersucht. Die Möglichkeit, daß es sich bei den dunklen Zellen um Artefakte durch die Fixation handelt, kann derzeit nicht völlig ausgeschlossen werden.

CHERIAN und CIPERA (1968) haben vermutet, daß der schnelle Abfall des Serumkalziums nach Parathyreoidectomie beim

Haushuhn in Beziehung zur kurzen Halbwertszeit der endogenen Parathyreoidhormone steht. Möglicherweise ist die Armut der aviären Hauptzellen an sekretorischem Granula ein Grund dafür, so daß, um einen normalen Kalziumblutspiegel aufrechtzuhalten, das Hormon laufend sezerniert werden muß.

2.6. Morphologie der Ultimobranchialen Organe

Makroskopische Struktur der Ultimobranchialen Organe

Die Ultimobranchialen Organe sind kleine Gebilde, die im vorderen Thorax beidseitig in der Nachbarschaft von Schilddrüse und Nebenschilddrüse liegen. Ihre Länge beträgt ca. 2-3 mm beim Huhn, Ente 3-4 mm, Gans 5-7 mm und Taube 1-3 mm. Ihre Form gilt besonders beim erwachsenen Vogel als variabel und wird als linsenförmig, ovoid oder flach beschrieben (HODGES, 1970).

Histologie des Ultimobranchialen Organs des Haushuhns

Die Drüse ist nicht von einer Kapsel umschlossen und besteht aus einer Reihe unterschiedlicher Komponenten (HODGES, 1974). Das gut ausgebildete Bindegewebsstroma setzt sich aus einem Netzwerk von zahlreichen Bündeln retikulärer, elastischer und kollagener Fasern zusammen. Es sind verschiedene epitheliale Komponenten nachweisbar. Die sogenannten C-Zellen sind in Strängen angeordnet und kommen auch einzeln vor. Sie liegen in unmittelbarer Nachbarschaft zu Blutgefäßen und Nerven (NEVALAINEN, 1969). Ihr Durchmesser variiert je nach Funktionszustand von 3,3 - 9,6 μm . Sie sind von variabler Gestalt und werden als rund, oval, lanzettenförmig oder polygonal beschrieben. Strukturell ähneln sie den parafollikulären Zellen in der Schilddrüse der Säugetiere bzw. deren C-Zellen.

Eine zweite epitheliale Komponente sind die parathyreoidalen Knötchen, die offensichtlich normal funktionierende Nebenschilddrüsenzellen darstellen (HURST & NEWCOMER, 1969). Diese Knötchen lassen sich in fast allen Ultimobranchialen Organen nachweisen (HODGES, 1970). Jedes Parathyreoid-Knötchen ist von einer schmalen, aber deutlichen Bindegewebskapsel eingeschlossen, die es vom umgebenden Gewebe trennt. Obwohl diese Parathyreoid-Knötchen im allgemeinen vom Ultimobranchialen Gewebe deutlich getrennt sind, erwähnt MICHELUCCI (1961) das Vorkommen von Verbindungen zwischen beiden Geweben. Diese bestehen aus peripheren Zellsträngen der Parathyreoid-Knötchen, die in das Ultimobranchiale Gewebe eindringen. Das Ultimobranchiale Stroma enthält außerdem regelmäßig eine variierende Anzahl von bläschenartigen Strukturen. Sie sind meist unregelmäßig ausgebuchtet. Wenn sie dicht aneinanderliegen, erhalten sie eine polygonale Gestalt. Das die Bläschen auskleidende Epithel kann niederprismatisch, kubisch oder flach sein. Sie enthalten kolloides, granuläres und/oder zelluläres Material (HODGES, 1970, 1971).

Lymphoide Zellen sind in fast allen Ultimobranchialen Organen anzutreffen. Es hat den Anschein als ob sie nur in bestimmte Areale einwandern. Am häufigsten kommen kleine Lymphozyten vor.

Eosinophile Granulozyten treten in den Ultimobranchialen Organen der Embryonen während der Brutzeit auf und nehmen dort bis zum Schlupf stark zu (DUDLEY, 1942). Während des ersten Lebensjahres nimmt die Zahl der Eosinophilen laufend ab (DUDLEY, 1942).

Das Gefäßsystem der Ultimobranchialen Organe ist gut entwickelt. Der arterielle Zufluß wird schnell in kleine Arterien und Arteriolen abgeleitet. Zahlreiche Kapillaren können in allen Teilen der Drüse nachgewiesen werden. Venulae und kleine Venen führen das Blut in größere Venen zurück, die peripher laufen.

Große Bündel myelinisierter Nervenfasern treten in die Ultimobranchialen Organe ein und sorgen für eine ausgezeichnete Innervation.

2.7. Physiologie der Schilddrüse

2.7.1. Biosynthese der Schilddrüsenhormone

In den Follikel epithelien der Schilddrüse werden die Schilddrüsenhormone gebildet und im Follikellumen, im Kolloid, gestapelt. Die Epithelzellen haben die selektive Fähigkeit, Jodid aus dem Blutstrom zu entnehmen und zu akkumulieren (FALCONER, 1971). Im Verlauf der Biosynthese werden von Ihnen mit der Aminosäure Tyrosin verschiedene Jod-Tyrosin-Verbindungen gebildet, so z.B. auch Monotyrosin und Dijodtyrosin, von denen dann mehrere Moleküle zu einem Hormonmolekül kondensiert werden. Die wesentlichen Schilddrüsenhormone sind auch beim Vogel Thyroxin ($= T_4$) und Trijodthyronin ($= T_3$). Die Analysen aviären Schilddrüsenorgewebes ergeben einen mit Säugetierdrüsenorgewebe vergleichbaren Gehalt an jodierten Tyrosinen und Schilddrüsenhormonen. Die Hormone bilden zusammen mit einem Protein, dem Thyreoglobulin ($= TG$) die Speicherform im Kolloid (HÖHN, 1961). Für die Freisetzung von Thyroxin und Trijodthyronin in den Blutstrom wird der Globulinanteil des follikulären Thyreoglobulins zu freien Aminosäuren hydrolysiert. Die Komponenten des Globulinanteiles werden innerhalb der Zellen resynthetisiert (FALCONER, 1971).

DAUGERAS et al. (1976) untersuchten den Stoffwechsel des Jods in der Schilddrüse während der Entwicklung des Hühnerembryos. Dazu wurde das stabile Jod in der Schilddrüse zwischen dem 9. und 20. Bruttag gemessen, um die funktionelle Entwicklung der Drüse quantitativ zu erfassen. Der

Gesamtjodgehalt stieg laufend an. Vom 9. - 17. Bruttag beruhte dieser Anstieg auf einer Vermehrung des organisch gebundenen und löslichen Jodes, später auf einer Zunahme des an das lösliche Thyreoglobulin gebundenen Jodes, das sowohl den Anstieg des Thyreoglobulingehaltes als auch das Ausmaß der Jodierung des Thyreoglobulins widerspiegelt. Der Gesamtjodgehalt steigt während der ganzen Brutzeit an und erreichte ein Maximum von $5,5 \mu\text{g}$ per Drüse am 20. Bruttag. Der Anstieg hat mathematisch die Form einer Leistungsfunktionskurve gegen die Zeit. Bei graphischer Darstellung auf doppellogarithmischem Papier ergeben sich 3 Gerade, nämlich vom 9.-11. Tag (der Tag an dem die Axe Hirnanhangsdrüse-Schilddrüse wirksam wird), vom 11.-15. Tag (ab 16. Bruttag nimmt die Zellteilung deutlich ab) und vom 16.-20. Bruttag. Das lösliche Jod und der Jodidgehalt steigen ebenfalls während der gesamten Brutperiode an. Die Jodidkonzentration per Drüse erhöht sich jedoch nur bis zum 13. Bruttag und bleibt dann mit 25 ng/mg Drüsengewebe bis zum 19. Tag konstant, trotz einer zunehmenden täglichen Jodaufnahme in die Schilddrüse.

Nur ein Jodprotein - 19,4 S bis 21 S - war nachweisbar und dessen Grad der Jodierung variierte. In den späteren Brutstadien dominierten höher jodierte Moleküle. Der Grad der Dissoziation des TG in 12 S Untereinheiten nach Behandlung mit Natrium-Dodecyl-Sulfat (SDS) nahm in dem Maße ab, als der Grad der Jodierung des TG anstieg. Im Verlauf der embryonalen Entwicklung wurde Jod vermehrt an TG-Moleküle gebunden. Letztere wurden gegenüber einer SDS Dissoziation widerstandsfähig. Während der durchschnittliche Jodgehalt des TG anstieg, wurden keine nennenswerten Änderungen des Monojodtyrosin- und des Dijodtyrosingehaltes festgestellt. Mittelwerte sind 26,5 % Monojodtyrosin, 43 % Dijodtyrosin, 12 % T_4 und 2,5 % T_3 .

Als Konsequenz muß daher ein lineares Verhältnis für jede Jodamino-säure und der Anzahl ihrer Derivate per mol TG und dem Jodgehalt der TG (J^{127} Atome per mol) angenommen werden. Ungefähr 30 Jodatome sind notwendig, um 1 mol T_4 (Thyroxin) zu bilden. Vergleicht man die Effizienz des aviären TG als schilddrüsenhormonbildendes Protein mit dem TG der Mammalier, so werden beim Vogelembryo 30 Jodatome benötigt um ein T_4 -Derivat zu bilden, während das Säugetier dazu nur ca. 10 Jodatome braucht.

MARCH & LEUNG (1976) beschreiben die Wirkung von Veränderungen des mütterlichen Schilddrüsenstoffwechsels auf die embryonale Schilddrüsenentwicklung des Kükens. Die Autoren untersuchten die Ursache einer embryonalen Schilddrüsenvergrößerung bei Nachkommen von Hühnern, an die "kropfförderndes Rapssaatmehl" verfüttert worden war. Es wurde festgestellt, daß Eier von solchen Hennen einen niedrigen Jodgehalt aufweisen. Diese niedrige Jodkonzentration wird anscheinend durch Ableitung eines großen Anteils des zirkulierenden Jods in die Schilddrüsen der Henne bedingt, mit dem Resultat, daß die Jodmenge, die die Eifollikel erreicht, reduziert ist.

2.7.2. Nachweis anderer Hormone in den Schilddrüsen

Es ist umstritten, ob nur Thyroxin und Trijodthyronin oder noch weitere Wirkstoffe in den Schilddrüsen von Vögeln gebildet werden. MOSELEY et al. (1968) und MACINTYRE (1967) meinen, daß Spuren von Calcitonin in den Schilddrüsen von Hühnern vorkommen. Bei Tauben lassen sich dort größere Mengen nachweisen, weil bei diesen Vögeln C-Zellen embryonal zu fast gleichen Teilen in die Schilddrüsen und die Ultimobranchialen Organe wandern. Im Gegensatz dazu können COPP et al. (1967) und TAUBER (1967) kein Calcitonin in Hühnerschilddrüsen nachweisen. MACINTYRE (1967) meint allerdings,

daß dies nur an der Empfindlichkeit der Extraktionsmethoden liegt.

PATES et al. (1969) fanden Spuren von Calcitonin auch in den Schilddrüsen von Gänsen.

FRINBLATT et al. (1976) haben die Fähigkeit der Schilddrüsen-organkultur von 20 Tage alten Hühnerembryonen untersucht, in die Kulturflüssigkeit (BGJ) einen Stimulator für die in vitro Knochenresorption zu sezernieren. Zum Nachweis dieses Faktors wurden Schilddrüsen von Hühnerembryonen am 20. Bruttag entnommen und in Falcon's Organkulturschälchen auf Milliporefiltern, die auf kleinen Metallsieben lagen, kultiviert. 20-30 Schilddrüsen wurden per ml eines chemisch definierten Mediums (modifiziertes BGJ-Medium) verwendet. In Abweichung vom Originalrezept hatte das von ihm verwendete BGJ Medium einen anderen Aminosäuregehalt.

Nach 24-48 Stunden Kultur wurde das Medium auf seine Wirksamkeit an embryonalen Rattenulnae und Rattenradii untersucht. Die behandelten Knochen gaben gegenüber den nicht behandelten desselben Embryos eine höhere Menge Kalzium ins Medium ab.

Dieser Stimulator soll kein Parathyreoidhormon sein. Die Dosis-Wirkungskurve des Schilddrüsenfaktors verläuft nicht parallel mit der des Parathyreoidhormons. Weder Thyroxin noch Trijodthyronin verursachen über einen großen Dosisbereich eine derartig deutliche Stimulierung der Knochenresorption (RAISZ, 1965). Die durch diesen Schilddrüsenfaktor ausgelöste Knochenresorption wird durch Calcitonin gehemmt. Während die Sekretion des beschriebenen Schilddrüsenfaktors durch Behandlung der Schilddrüse mit Indomethacin ($10^{-5}m$) blockiert werden konnte, wird seine Wirkung am Knochen durch diese Behandlung nicht verhindert.

Bei gleichzeitiger Applikation von je einer Dosis min. eff. von Parathyreoidhormon und dem Schilddrüsenfaktor trat ein deutlicher synergistischer Effekt auf. Dieser Synergismus war nicht nachweisbar, wenn Dijodtyrosin, T_3 , Prostaglandin E_1

oder E_2 zusammen mit Parathyreoidhormon getestet wurden. Die Ergebnisse erlauben die Vermutung, daß die Schilddrüse des Embryo einen die Knochenresorption stimulierenden Faktor sezerniert, der mit dem PTH gleichsinnig zusammen wirken kann. Es könnte sich um einen Gewebefaktor handeln, der unter bestimmten Umständen einen Einfluß auf Knochen ausüben kann. Möglicherweise handelt es sich um ein anderes Prostaglandin.

FEINBLATT & RAISZ (1971) fanden, daß Schilddrüsen von 19 Tage alten Rattenfeten, die in einem chemisch definierten Medium (BGJ) kultiviert worden waren, einen anderen, die Knochenresorption hemmenden Faktor sezernieren, der möglicherweise Schilddrüsen-Calcitonin ist.

FEINBLATT et al. (1973) haben auch Schilddrüsen von 19 Tagen alten Hühnerembryonen 48 Stunden in 1,0 mM Calcium bei einer Atmosphäre v. n 5 % CO_2 und 95 % O_2 kultiviert. Salzsäure (HCl)-Extrakte wurden von solchen und unbebrüteten Schilddrüsen hergestellt. Calcitonin war weder im Kulturmedium noch in den HCl-Extrakten nachweisbar.

2.7.3. Der Transport von Schilddrüsenhormon im Blut

Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) kommen im Hühnerblut im Verhältnis 6:4 vor (WENTWORTH & MELLEN, 1961). Die Menge zirkulierender Schilddrüsenhormone, ausgedrückt als proteingebundenes Jod per 100 ml Plasma, schwankt bei unbehandelten erwachsenen Hennen zwischen 1-2 µg. Dies ist weniger als die Hälfte der Menge bei domestizierten Säugetieren oder beim Menschen (MELLEN & HARDY, 1957). Diese Mindermenge kann durch einen Unterschied der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone im aviären Blut bedingt sein.

Das Säugetierplasma enthält α_2 -Globulin, das selektiv Thyroxin und in geringerem Maße auch Trijodthyronin bindet und das im Regelfall den Hauptanteil der zirkulierenden Schilddrüsenhormone trägt. Avidres Blut enthält kein α_2 -Globulin. Es transportiert Schilddrüsenhormone frei und leicht an Albumin und Präalbumin gebunden (FALCONER, 1971).

DAVISON et al. (1978) berichtet im Gegensatz dazu, daß im Hühnerplasma oder -serum 70-75 % des T_4 mit dem Albumin wandern, ca. 10 % mit α -Globulin und fast der ganze Rest mit einer Präalbuminfraktion. Der Prozentsatz, der mit dem Präalbumin assoziiert ist, nimmt mit dem Alter zu. Ungefähr 50 % des T_3 war mit dem Albumin assoziiert, 30-40 % mit dem α -Globulin und der größere Teil des Restes mit einem benachbarten Globulin. Während der ersten 24 Stunden nach i.v. Applikation von T_3 und T_4 (Dosis: $1,5 \cdot 10^{-3} \mu \text{mol.}$) an 16 Wochen alten Hühnern hat die Thyroxinbindung im aviären Blut eine relativ kurze Halbwertszeit von 8,3 Stunden, die Trijodthyronin beträgt 7,2 Stunden (HENNINGER & NEWCOMER, 1964). Im Vergleich seien Werte von Säugetierplasma genannt:

Meerschweinchen T_4 = 31,3 Stunden

T_3 = 30,2 Stunden

Schaf T_4 = 37 Stunden.

(FRIENKEL & LEWIS, 1957; RAY & PREMACHANDRA, 1964).

Die Wirksamkeit von T_3 und T_4 ist beim Haushuhn etwa gleich, während bei Säugetieren T_4 fünf bis siebenmal stärker effektiv ist als T_3 (HENNINGER & NEWCOMER, 1964).

2.7.4. Steuerung der Schilddrüsensekretion

Die Aktivität der Schilddrüse wird beim Warmblüter direkt durch Sekretion des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) aus der Adenohypophyse gesteuert. Es sind verschiedene Wirkungen von TSH an der Schilddrüse nachweisbar. Innerhalb von 1-30 Minuten nach Verabreichung des Hormons erfolgt eine Steigerung der Durchblutung und eine erhöhte Hormonabgabe. Elektronenoptisch kann festgestellt werden, daß follikuläres Kolloid von Zellzytoplasma umhüllt wird (in den ersten 10 Minuten) und durch Hydrolyse des Thyreoglobulins das Hormon zur Sekretion freigesetzt wird. Die Langzeitwirkung des TSH auf die Schilddrüsenfunktion führt zu einer erhöhten Jodaufnahme, einer erhöhten Biosynthese und als Folge davon zu einer Vergrößerung des ganzen Organs.

Es besteht ein Regelkreis zwischen der Sekretion von TSH und dem Thyreoidgehalt des Blutes. Zusätzlich kann das ZNS direkt die Sekretion von TSH beeinflussen, indem neurosekretorisch vom Hypothalamus ein Thyrotropinreleasing Faktor (TRF) freigesetzt wird. Dieser stimuliert die TSH-sekretion. Die Wirkung des TRF auf die Hypophyse bleibt bei hoher Temperatur aus (CHIASSON & COMBEST, 1979).

Die übergeordnete Steuerung scheint wichtig zu sein, weil sie die schnelle Reaktion auf eine Vielzahl von Stressoren, z.B. Kälte, ermöglicht.

Bei Küken wurde eine schnelle Wärmeproduktion auf Thyroxine beobachtet, was nach FREEMAN (1971) für einen thermoregulierenden Mechanismus unter Schilddrüsenkontrolle spricht. Es ist außerdem wahrscheinlich, daß Schilddrüsenveränderungen, die mit der Vermehrung gekoppelt sind, durch die neurosekretorische Regulation der TSH-Menge gesteuert werden (FALCONER, 1971). Die aviäre Schilddrüsenfunktion wird durch Photoperioden und durch die Wellenlänge des Lichtes beeinflusst. Der Plasmagehalt an T_4 nimmt bei Küken,

die unter Grünlicht gehalten werden deutlich zu gegenüber denjenigen von Küken bei weißem Licht. Dunkelheit stimuliert die Produktion von T_3 (OSOL et al., 1980).

2.7.5.1. Schilddrüsenfunktion und Stoffwechselrate

Eine Depression der Schilddrüsenaktivität hat eine reduzierte Stoffwechselrate, eine erhöhte Fettablagerung und eine Reduktion des Bursa- und Lebergewichtes (RAHEJA & SNEDDON, 1970) zur Folge. Die Schilddrüse nimmt Einfluß auf die Thermoregulation von japanischen Wachseim (SPIERS et al., 1974). SINGH et al. (1968 a) verabreichten weißen Leghorn-Hähnchen im Alter von einer Woche entweder einzeln T_4 oder T_3 oder T_4 und T_3 in einer Dosis von $6 \mu\text{g}/100 \text{ g Kgw}/\text{Tag}$ subkutan über 7-14 Tage. Der Grundumsatz der behandelten Tiere im Verhältnis zu einer Kontrollgruppe wurde nach zwei, drei und 24 Stunden gemessen. In einem zweiten Versuch wurden Leghorn-Hähnchen mit einer Einzeldosis von $4 \mu\text{g}/100 \text{ g Kgw}$ T_4 oder T_3 subkutan injiziert und der Grundumsatz eine Stunde, zwei Stunden und sieben Stunden später bestimmt. Ein maximaler Effekt war nur nach T_4 zwei Stunden und drei Stunden p.inj. meßbar und nur zu diesen beiden Zeitpunkten war der Unterschied gegenüber der Kontrolle mit 0,05 signifikant. Die Grundumsatzraten nach T_3 , T_4 oder Kombination beider Hormone waren zwar bis sieben Stunden p.inj. stets höher als die der Kontrollen, aber diese Erhöhung ließ sich statistisch nicht absichern. 24 Stunden p.inj. waren die Grundumsätze gegenüber den Kontrollen sogar erniedrigt. Möglicherweise ist für die kurze Wirkungsdauer der schnelle Abbau der Hormone beim Vogel verantwortlich.

Thyroxin erhöht bei Hühnern die Speicherung von Vitamin A (NIR & ASCARELLI, 1967). Thyroxinmangel beim Küken bewirkt ein Ausbleiben der Retinapigmentation (GRAU et al., 1965).

Puten erwiesen sich nach experimentellem Hyperthyroidismus als aufgeregt, laut und aggressiv. Sie zeigten eine erhöhte Basaltemperatur ($41,0 \pm 0,12$ statt $40,5 \pm 0,6$) höhere Herzschlagzahl ($262 \pm 18/\text{min}$ statt 217 ± 19) herabgesetzte Totalserumlipide und weniger Cholesterol, Harnsäure und Globulin im Serum (BILEZIKIAN et al., 1980).

Nach NIR & ASCARELLI (1967) durch Thyroxin konnte bei Hühnern die Proteinkonzentration des Plasma durch einen dramatischen Abfall von Plasmaalbumin gesenkt werden. β - und γ Globulin sind leicht erhöht.

2.7.5.2. Schilddrüsenfunktion und Wachstum

Die Beziehung zwischen Alter und Schilddrüsensekretionsrate wurde von TANABE (1965) bei weißen Leghorn und Kreuzungshähnchen (Cornish x weiße Leghorn) im Klimastall (Käfigaufzucht; 30°C bis zur 3. Lebenswoche; 25°C bis zur 9. Woche, danach Raumtemperatur $20^{\circ}\text{--}30^{\circ}\text{C}$), untersucht.

Seine Ergebnisse zeigten eine lineare Abnahme der Sekretionsrate der Schilddrüsenhormone zwischen 14. und 100. Lebenstag. Diese lineare Abnahme ist mit einer gleichzeitigen Abnahme der Stoffwechselrate korreliert. Beim Säugetier ist ein ähnliches Verhalten von Schilddrüsensekretionsrate und Stoffwechselrate erst im postpubertären Alter zu beobachten.

Nach TANABE (1965) besteht eine lineare Beziehung zwischen der Körpergewichtszunahme pro Zeiteinheit und der Schilddrüsensekretion in derselben Zeiteinheit. Da aber die Körpergewichtszunahme mit zunehmendem Alter abnimmt, wird ab diesem Zeitpunkt auch die Schilddrüsensekretion geringer (die lineare Beziehung zwischen beiden Größen ändert sich nicht). SINGH et al. (1968 b) konnten bei 1 Woche alten Hühnerküken die Wirkung des "Goiterogens" Methimazol (=1-Methyl-2-mercaptoimidazol = Tapazol 0,025 % im Trinkwasser) durch experimentelle Gaben von $2\text{--}3 \mu\text{g}$ Thyroxin/100 g Kgw/Tag vollständig kompensieren. In Dosen zwischen $1\text{--}4 \mu\text{g}/100 \text{ g Kgw/Tag}$ wurde auch das Wachstum unbehandelter Küken verbessert.

Dosen von 6 μg bzw. 4 μg verursachten jedoch Wachstumsdepressionen bei normalen bzw. bei Tapazol-behandelten Tieren.

Aus den Versuchen schließen SINGH et al. (1968 b), daß eine mäßige Erhöhung der Verfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen beim Hühnerküken eine Beschleunigung des Wachstums stimuliert, vorausgesetzt, daß die zusätzliche Hormondosis nicht mehr als 1,5 der normalen Sekretionsrate beträgt.

2.7.5.3. Schilddrüsen- und Gonadenfunktion

Die Entfernung der Schilddrüsen führt bei erwachsenen Hennen zu einer signifikanten Abnahme der Legeleistung, des Eigengewichtes und der Schalendicke und bei Hähnen zur Hodenatrophie. Nach Thyreoidectomy bei Eintagsküken bleiben die Gonaden juvenil und die Größe von Kamm und Kehllappen reduziert (TAYLOR & BURMESTER, 1940; BLIVAISS, 1947). Da sowohl Legeleistung als auch Schilddrüsenaktivität während des Sommers abnehmen, sind Futter zusammengestellt worden, die Schilddrüsenhormone enthielten, um eine erhöhte Verfügbarkeit des Hormons bei Legehennen während des Sommers zu erreichen (FALCONER, 1971). Bei einer optimalen Schilddrüsenhormondosis konnte der saisonbedingte Abfall der Eiproduktion teilweise verhindert werden (TURNER et al., 1945). In zwei Versuchsperioden ermittelten die Autoren bei Weißen Leghorn, und Roten Rhodeländer, daß eine Dosis von 10 g Thyreoprotein per 100 lb Futter, entsprechend 2,7 % Thyroxin, die Sommerlegeleistung der Versuchstiere signifikant verbesserte. Während die Kontrolle einen Leistungsabfall von 43,8 % aufwies, betrug dieser bei den behandelten Tieren nur 6,4 %. Beim Vergleich von 10 g und 20 g Thyreoprotein pro 100 lb Futter erwies sich, daß die höhere Dosis zu einer Leistungsdepression führt. Neben der Legeleistung sank auch das Körpergewicht und die Mortalität stieg an.

Untersuchungen über natürlich vorkommende Unterschiede in der Schilddrüsenaktivität und der Legeleistung haben gezeigt, daß Hennen mit einer 4 Eier-Sequenz eine höhere Thyroxinsekretion aufweisen als solche mit einer 2 Eier-Sequenz (BOOKER & STURKIE, 1950). Die Reaktion der Geschlechtsorgane auf Schilddrüsenhormone ähnelt der Wirkung auf die Wachstumsrate. Ein Fehlen des Hormons durch Thyreoidectomie oder durch Fütterung von goitrogenen Substanzen reduziert sowohl Wachstumsrate als auch Legeleistung. Mäßige Hormondosen oder natürlich höhere Sekretionsraten erhöhen die Legeleistung, besonders während der warmen Jahreszeit, wenn die Schilddrüsenaktivität normalerweise infolge hoher Umwelttemperaturen sinkt. Zu hohe Dosen von Schilddrüsenhormonen haben dosisabhängig zunehmende negative Wirkungen auf Wachstum oder Legetätigkeit.

Die Schilddrüsenaktivität in Abhängigkeit von der Hypophyse wurde während des Ovulationszyklus bei einjährigen Legehennen von SOLIMAN et al. (1980) untersucht. Der an sich schon geringe TSH-Gehalt der Hypophyse war fünf Stunden nach der Ovulation am geringsten. Ein Maximum wurde 20 Stunden nach derselben beobachtet. Der T_4 -Gehalt im Serum war 10 Stunden nach Ovulation am niedrigsten ($0.59 \mu\text{g}/100 \text{ ml Serum}$) und erreicht 15 Stunden danach einen Höchstwert ($1.80 \mu\text{g}/100 \text{ ml Serum}$). Der T_3 Spiegel zeigte während der verschiedenen Phasen des Zyklus keine signifikanten Schwankungen. 15 Stunden nach der Ovulation dürfte die Schilddrüse daher ihre größte Aktivität haben. Zu diesem Zeitpunkt sind histologisch ihre Epithelzellen vergrößert, der Durchmesser der Schilddrüsenfollikel verkleinert und die Kolloidmobilisation erhöht.

WILWERTH et al. (1954) untersuchten den Einfluß von Thiouracil (0,1 % im Futter) auf Rhodeländer-Hähne. Es wurde ein kleiner, statistisch nicht signifikanter Trend zu kleineren Samenvolumina und niedrigerer Spermakonzentration festgestellt. Wurde anstelle des Thiouracil 0,01 %, 0,02 % oder 0,04 % Thyreoprotein verfüttert, so zeigte sich besonders bei der hohen Dosis eine signifikante Erhöhung

des Spernavolumens und dessen Konzentration. Bei noch höheren Dosen (0,08 %; 0,16 %) war eine signifikante Depression dieser Parameter (entsprechend der Legeleistung bei Hennen) nachweisbar.

2.7.5.4. Schilddrüsenfunktion und Schlupf

Während seiner Studien über den Schlupfprozess bei Küken des Haushuhnes beobachtete FREEMAN (1962), daß der O_2 -Verbrauch ca. zwei Stunden vor dem endgültigen Aufpicken der Schale anzusteigen begann. Da kein gleichzeitiger Anstieg irgendeiner anderen Aktivität nachweisbar war, schien es möglich, daß dieser Anstieg des O_2 -Verbrauches hormonell induziert war und daß Hormone deshalb als Schlupfstimulans anzusehen sind. Die Behandlung des Embryos mit Thiouracil zu einem relativ späten Entwicklungszeitpunkt (17. Tag GROSSOWICZ, 1946; 18 3/4. Tag FREEMAN, 1964) hatte nur wenig Wirksamkeit bezüglich der Entwicklung, aber eine Verzögerung der Schlupfzeit zur Folge. Die Beziehungen zwischen Schilddrüsenhormon und der Stimulation des aktiven Schlupfvorganges wurden weiter von FREEMAN (1964) untersucht. Durch eine Behandlung von Embryonen mit T_3 , T_4 oder Thyreotropin zwischen 18 1/2 bis 19. Entwicklungstag konnte der Schlupf deutlich beschleunigt werden, ohne daß der Zeitpunkt des Beginnes der Lungenatmung davon betroffen wurde. Weder BALABAN & HILL (1971) noch OPPENHEIM (1973) konnten die Arbeiten von FREEMAN (1964) mit Thiouracil bestätigen, fanden jedoch in Übereinstimmung mit FREEMAN (1964) daß Schilddrüsenhormone den Schlupf beschleunigen. Bei Behandlung am 17. Bruttag mit Schilddrüsenhormonen setzte die Lungenatmung signifikant früher ein. Daraus wird von BALABAN & HILL (1971) geschlossen, daß zu diesem Zeitpunkt die Embryoreaktion auf Schilddrüsenhormone mehr allgemein und nicht spezifisch auf die Schlupfaktivität ausgerichtet ist.

Die Konzentration des proteingebundenen Jods im Plasma verdoppelt sich in den letzten 30 Brutstunden (von 6,3 auf 13,2 $\mu\text{gJ}/100\text{ ml}$), (FREEMAN, 1964).

Der Schilddrüsenstatus des Embryos scheint von der Menge des absorbierten Eidotters während der letzten Brutstadien beeinflusst zu werden (BALABAN & HILL, 1971). Daher ist die Einziehung des Dottersackes in die Leibeshöhle vor dem Schlupf von Bedeutung. Es muß außerdem angenommen werden, daß die Entwicklung der Muskulatur beim schlüpfenden Küken durch Schilddrüsenhormone beeinflusst werden kann (BRANDSTETTER et al., 1962).

2.7.5.5. Der Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf Mauser und Federwachstum

Bei einer Anzahl von Vogelarten ist eine erhöhte Schilddrüsensekretion gerade vor der jährlichen Mauser beobachtet worden. Dies geschieht während der Sommermonate, wenn die Schilddrüsenaktivität sonst niedrig ist. Bei der Stockente (*Anas platyrhynchos*) ist dies besonders gut belegt. Die erhöhte Schilddrüsenaktivität ist beim Erpel ca. 1 Monat früher nachweisbar als bei der Ente. Der Erpel beginnt die Mauser ca. einen Monat früher als die Ente (HÖHN, 1961).

Thyreoidectomy verhindert die Mauser und beeinflusst außerdem deutlich das Federwachstum. Die Federn wachsen langsamer, sind abnormal verlängert und werden schmaler. Sie verlieren außerdem an Textur als Folge einer verminderten Bildung der verbindenden Häkchen. Bei dunkel gefärbten Rassen des Haushuhnes kommt es zur vermehrten Rotbildung der Federpigmente (HÖHN, 1961). Thyroxinbehandlung hebt die Wirkungen der Thyreoidectomy auf und kann im intakten Tier eine dunklere Färbung des Gefieders sowie rundere Federn verursachen.

Die Verabreichung von Thyroxin oder die Stimulierung der Schilddrüse durch TSH leiten eine sofortige Mauser ein. Diese ist normalerweise von Anzeichen einer Depression der Gonaden begleitet, die sich in einer Reduktion der Legeleistung und einer Atrophie von Kamm und Kehllappen zeigt. Hypophysectomie oder Verabreichung von Gonadotropin-hemmenden Drogen wie z.B. Enheptin können ebenfalls die Mauser - auch außerhalb der Saison - einleiten. HÖHN (1961) schließt aus den Ergebnissen seiner Untersuchungen, daß ein gemeinsamer Faktor, nämlich die Hemmung oder Reduktion der Gonadotropin-Sekretion aus der Hirnanhangsdrüse die Mauser auslöst. Durch den allgemeinen Regelmechanismus können viele Wirkstoffe die Gonadotropin-Sekretion beeinflussen. Aufgrund dieser Hypothese ist nach HÖHN (1961) die Rolle der Schilddrüse eine zweifache. Relativ hohe Blutspiegel von Schilddrüsenhormonen hemmen die Aktivität der Gonadotropin-Hormonsekretion. Zum anderen stimuliert die Schilddrüse das Wachstum der neuen Federn und stellt dadurch einen essentiellen Faktor für den Mausermechanismus dar. Für diesen Zweck genügen offensichtlich schon weit geringere Hormondosen als für die Hemmung der Gonadotropin-Hormone. Die skizzierte Hypothese gilt sicher nicht für alle Vogelarten, erklärt aber die Verhältnisse bei den domestizierten Wirtschaftsgeflügelarten bezüglich der normalen saisonalen Mauser. Die Auslösung der nicht saisongebundenen Mauser wird häufig durch Lichtfaktoren bewirkt, die ihrerseits über Auge und Hypophyse sekundär auf die von der Hypophyse gesteuerten endokrinen Organe einwirken. BRAKE et al. (1979) sind ebenfalls der Meinung, daß endokrine Organe wie Hypophyse, Gonaden, Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei der Mauser zusammenwirken. GLAZENER & JULL (1946) beschreiben, daß Thiouracil den Federausfall während der natürlichen Mauser verlangsamt. TANABE & KATSURAGI (1962) fanden keinen meßbaren Anstieg der Schilddrüsenaktivität - gemessen als

Aufnahme von radioaktivem Jod - während der Mauser weißer Leghornhennen bei erhöhter Umwelttemperatur. PEREK & SULMAN (1945) berichten über einen Anstieg des Grundumsatzes. BRAKE THAXON (1979) eine Erhöhung der Körpertemperatur während einer Zwangsmauser bei weißen Leghornhennen. In einer späteren Untersuchung konnten die Autoren durch Fütterung von Thiouracil den Grundumsatz herabsetzen, nicht jedoch die Mauser verhindern (SULMAN & PEREK, 1947).

Die peripheren, zirkulierenden Blutspiegel von T_4 und T_3 wurden von BRAKE et al. (1979) während der Zwangsmauser untersucht. Weiße Leghornhennen wurden unter üblichen Bedingungen aufgezogen und in Käfigen gehalten. Vor der Zwangsmauser im Alter von 70 Wochen wurden die Hennen in umweltkontrollierte Ställe umgesetzt. Die Zwangsmauser wurde durch Reduzierung der Tageslichtlänge und durch Absetzen von Futter und Wasser eingeleitet.

Als Ergebnis wird die bekannte Rolle der Schilddrüsenhormone für die Mauser bestätigt und weiter aufgeschlüsselt. Der Verlauf der T_4 - und T_3 -Blutspiegelkurven erlaubt die Annahme, daß eine feste zeitliche Beziehung zwischen den beiden am stärksten stoffwechselaktiven Schilddrüsenhormonen besteht. Der Plasma- T_3 -Spiegel zeigte nur wenig Schwankungen während der Hungerperiode, während der T_4 -Spiegel anfänglich sank und dann anstieg. Anschließend erfolgte ein steiler Abfall von T_4 und gleichzeitiger Anstieg von T_3 . Der T_3 -Anstieg - um Tag 11 - war von dem Beginn des Federausfalles begleitet. Daraus ergibt sich ein Verlust der Wärmeisolierung und in der Folge das Einsetzen einer stärkeren Wärmeregulation, aus dem die von PEREK & SULMAN (1945) beobachtete Erhöhung des Grundumsatzes resultiert, die mit erneutem Anstieg von T_4 einhergeht. Die Ergebnisse der Untersuchungen von BRAKE et al. (1979) erlauben die Annahme, daß T_3 der primäre Auslöser des Federausfalles ist.

2.7.5.6. Schilddrüsenfunktion und Umwelt

Die Veränderlichkeit der Schilddrüsensekretion im jahreszeitlichen Zusammenhang wurde erstmals für das Haushuhn von REINKE & TURNER (1945) untersucht. Die Autoren weisen nach, daß ein Sekretionsmaximum im Oktober und November liegt, ein Minimum in der Zeit von April bis August.

Die Schilddrüsensekretion kann durch eine Umwelt-Temperaturabnahme bis auf $4,4^{\circ}\text{C}$ (für kurze Zeit) beim erwachsenen Huhn erhöht werden. Durch Kälte wird eine vermehrte TSH-Abgabe bewirkt (HENDRICH & TURNER, 1964). Nach NOBUKUNI & NISHIYAMA (1975) ist Schilddrüsenhormon besonders für die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur bei niedriger Umwelttemperatur wichtig. Hohe Umwelttemperaturen ($30-35^{\circ}\text{C}$) haben einen hemmenden Effekt auf die Schilddrüsensekretion. Nur unter extremer Hitze ($45-48^{\circ}\text{C}$) wurde von CHAUDHURI & SADHU (1961) eine Aktivierung der Taubenschilddrüse beobachtet. Die Tauben wurden 2 1/2 Stunden in Temperatorkammern bzw. bei Raumtemperatur gehalten. Die Wirkung von Kälte und Wärme auf den Thyroxinmetabolismus von Hühnerküken wurde von RUDAS & PETIUS (1980) untersucht. Die Versuchstiere wurden bei 10°C bzw. 35°C Umgebungstemperatur gehalten und der Plasmaspiegel von T_4 und T_3 sowie der Abbau von T_4 im Stoffwechsel zwei, sieben und 24 Stunden sowie eine Woche nach der Temperaturwirkung festgestellt. Eine Kontrollgruppe wurde bei 23°C gehalten. Die Autoren fanden, daß bei mit Kälte behandelten Tieren T_4 initial über den Wert der 23°C -Tiere ansteigt, während bei den wärmebehandelten Vögeln die T_4 -Werte ständig im Plasma sinken. T_3 steigt ebenfalls bei Kälteexposition an und bleibt bei Wärmebehandlung unverändert.

2.8. Der Kalziumstoffwechsel des Huhnes

Das Parathormon (PTH) der Parathyreoidea reguliert zusammen mit Calcitonin aus den Ultimobranchialen Organen und 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Vit. D₃) den Kalziumstoffwechsel. Eine unphysiologische Steigerung von PTH bewirkt eine Hyperkalzaemie, eine Erniedrigung eine Hypokalzaemie. PTH-unabhängige Störungen des Serumkalziumspiegels wirken andererseits stimulierend oder supprimierend auf die Nebenschilddrüsenfunktion. Die Aktivität der Parathyreoidea kann bei jungen Küken durch Vit. D₃-Mangel stimuliert werden. Die PTH-Sekretion wird über einen Rückkopplungsmechanismus durch Ca-ionen, aber auch durch Magnesiumionen und das Säure/Basen-Verhältnis im Serum gesteuert. Durch Mobilisierung von Mineralstoffen aus dem Skelett wird von PTH der Kalzium- und Phosphorstoffwechsel beeinflusst. Nach PARSONS (1976) hält PTH in physiologischen Mengen den Plasmakalziumspiegel dadurch aufrecht, daß es auf die Osteoblasten einwirkt, die einen direkten Ca-fluss aus der Knochenflüssigkeit ins Serum veranlassen, ohne daß es zu einem Abbau der Knochenmatrix kommt (TALMAGE, 1969). Andererseits sollen nach BELANGER et al. (1967) PTH und Vit. D₃ eine Änderung des Osteocytenmetabolismus veranlassen und damit eine teilweise Demineralisation des perilakunären Knochen auslösen können (osteocytische Osteolysis). Außerdem wirkt nach neueren Untersuchungen von CLARK & SIMKISS (1980), PTH fördernd auf die Rückresorption von Ca durch die Nierentubuli, Phosphat und Hydroxyprolin sowie Uronsäuren werden nach PTH-Anwendung vermehrt ausgeschieden.

PTH wirkt außerdem stimulierend auf die Umwandlung von Vit. D₃ in 1,25- (OH)₂D₃ in der Niere (PARSONS, 1976) und damit auf die Ca-Resorption im Darm durch ein Ca-bindendes Protein. Die Parathyreoidea enthält wenig PTH. PARSONS (1976) meint, daß dies die Folge eines starken inter-

zellulären Abbaues ist. Mindestens in der zweiten Hälfte der Brutperiode enthalten die embryonalen Parathyreoideae ein Hormon, das fähig ist, eine Hyperkalzaemie auszulösen (CLARK & SIMKISS, 1980).

PLIMMER & LOWNDEN (1924) berichteten bereits, daß das Küken beim Schlupf fünfmal so viel Kalzium enthält als der Eiinhalt. Daraus wird geschlossen, daß Kalzium in den entwickelnden Embryo durch Translokation von Kalziumionen aus dem Kalziumcarbonat der Eischale gelangt. Nach JOHNSON & COMAR (1955) stammen die während der ersten zehn Bruttage in den Embryo eingebauten Kalziumionen aus dem Dotter, während die Eischale in der zweiten Bruthälfte die Hauptkalziumquelle bildet.

POLIN et al. (1957) betonen die Schnelligkeit (3-4 Stunden) des Eintretens einer Hyperkalzaemie nach Applikation von PTH an 5-7 Wochen alten Küken.

DACKE & KENNY (1971) sprechen in diesem Zusammenhang von einer Frist von 30-60 Minuten bei 2-3 Wochen alten Küken. Das aviäre Calcitonin ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 4500, das ca. 32 Aminosäuren enthält und in dieser Beziehung dem Calcitonin der Säugetiere entspricht. Calcitonin wird beim Vogel vom Ultimobranchialen Organ sezerniert. Nach Injektion desselben zeigt sich bei Ratten ein schneller und starker Abfall des Plasma-Kalzium-Spiegels (COPP, 1969). Calcitonin wurde von SIMKISS & DACKE (1971) aus dem Ultimobranchialen Organ von Haushuhn, Pute, Gans, Taube und Wachtel gewonnen. Im Vergleich zu Säugetieren ist die Calcitonin-Konzentration in der Drüse hoch. Nach Injektion in normale Vögel zeigt sich jedoch kein nachweisbarer Effekt (URIST, 1967; LOW & BROWN, 1968; KRAINTZ & INTSCHER, 1969). BOELKINS & KENNY (1973) sprechen dem Calcitonin daher einen Einfluß auf den Ca-Stoffwechsel des Vogels ab.

Im Plasma von japanischen Wachteln (BOELKINS & KENNY, 1973) und von Gänsen (BATES et al., 1969) konnte Calcitonin regelmäßig nachgewiesen werden. Nach experimenteller Injektion

von Kalzium zeigt sich eine schnelle und deutliche Zunahme des zirkulierenden Hormonspiegels. Es besteht daher die anscheinend paradoxe Situation, daß erhöhte Kalziumspiegel eine Ausschüttung von endogenem Calcitonin verursachen, während exogene Hormongaben den Kalziumspiegel nicht beeinflussen. Trotzdem kann man dem Calcitonin eine physiologische Funktion nicht absprechen, da auch der Vogel regelmäßig mit einer erhöhten Calcitoninausschüttung auf Hyperkalzaemie reagiert. Calcitonin verursacht bei längerer Anwendung nach BELANGER & COPP (1972) eine Herabsetzung der Osteocyten- und Osteoclastenaktivität, kleinere Osteocytenlakunen und eine Zunahme der Knochendichte. MILLER (1978) beobachtete eine Abnahme des Bürstensaumes der Markknochenosteoblasten.

Das Ultimobranchiale Organ vergrößert sich mit zunehmender Geschlechtsreife und das Organ hypertrophiert wenn eine Hyperkalzaemie z.B. durch zu hohen Kalziumgehalt im Futter ausgelöst wurde (CHAN et al., 1969). Der Plasmaspiegel des Calcitonins fluktuiert etwas während des Legezyklus. Er ist am höchsten ca. sieben Stunden nach der Ovulation. Beim geschlechtsreifen Hahn ist der Plasmaspiegel des Calcitonin mehr als dreimal so hoch als bei der Henne (BOELKINS & KENNY, 1973).

Die Entfernung des Ultimobranchialen Organs hat beim Haushuhn weder eine Wirkung auf den Plasmaspiegel von Kalzium und Phosphor, noch auf die Plasmaaktivität der alkalischen Phosphatase, noch auf Wachstum und Röntgenstrahlendichte des Skelettes. Auch drei Monate nach einer solchen Operation ist keine Wirkung feststellbar (BROWN et al., 1969). Es besteht jedoch eine verminderte Fähigkeit, Injektionen von Nebenschilddrüsenhormon zu kompensieren, denn die Kalzium-Plasmaspiegel bleiben über einen längeren Zeitraum hoch, verglichen mit Tieren, an denen eine Scheinoperation durchgeführt worden war. Das Hormon der Nebenschilddrüse und das Calcitonin werden beide den Anforderungen an ein gutes

Regulationssystem gerecht. Sie werden aufgrund von Schwankungen im Plasmakalziumspiegel sezerniert und veranlassen Änderungen im gleichen System, d.h., es besteht ein Rückkoppelungsmechanismus.

Beide endokrine Systeme reagieren schnell. Calcitonin wird bei der Wachtel innerhalb von Minuten nach dem Auftreten von Hyperkalzaemie ausgeschüttet (BOELKINS & KENNY, 1973) und das Nebenschilddrüsenhormon veranlaßt beim Haushuhn eine Reaktion innerhalb von 7-8 Minuten (CANDLICH & TAYLOR, 1970).

Beide Hormone werden im Körper schnell zerstört. Sie haben beim Säugetier Halbwertszeiten zwischen 10 und 20 Minuten (SIMKISS, 1975). Beide Hormone wirken einander entgegengesetzt. Das Nebenschilddrüsenhormon hat seinen Hauptangriffspunkt an der Knochenresorption und das Calcitonin hemmt diese.

Es wird von URIST (1967) angenommen, daß der Grund für die offensichtliche Wirkungslosigkeit von Calcitonin-Injektionen auf den Kalziumblutspiegel beim Vogel die sofortige Kompensation durch das schnell reagierende Parathyreoid-System ist. Diese These wird durch Experimente von KRAINTZ & INTSCHER (1969) unterstützt. Diese Autoren konnten in teilweise parathyreoidektomierten Hähnchen eine Hypokalzaemie nach Injektion von Säugetier-Calcitonin hervorrufen.

Im Hühnerembryo bleibt trotz der umfangreichen Translokation von Kalziumionen aus dem Kalziumcarbonat der Eischale in Richtung Skelett und zum Dottersack während der letzten Brutwoche der Plasma-Kalziumspiegel erstaunlich konstant. PTH und Calcitonin sind im Plasma vorhanden. Calcitonin ist ab dem 17. Bruttag nachweisbar. Die Konzentration von Calcitonin steigt bis zum "Anpicken" an und erreicht in diesem Stadium ihren Höhepunkt. Sie sinkt dann ab und Calcitonin ist im 2-Tage alten Hühnerküken dann nicht mehr nachweisbar (TAYLOR, 1980).

2.8.1. Die Beziehungen zwischen Schilddrüsenhormonen und dem Kalzium-Stoffwechsel

ADAMSON & INGBAR (1967 a, b) konnten nachweisen, daß T_3 , nicht aber T_4 , die Aufnahme von neutralen Aminosäuren während der Knochenentwicklung stimuliert.

Schilddrüsenhormon beschleunigt zwar das Wachstum, aber eine direkte Koppelung der Schilddrüsenhormone mit dem Kalzium-Stoffwechsel ist nicht erwiesen. Aber wenn T_4 subkutan an 3 Wochen alte Hühnerküken verabreicht wurde, war die Kalziumabsorption aus ligierten Duodenalschleifen und die Aktivität des kalziumbindenden Proteins (CaBP) im Duodenum reduziert.

10 Tage alte Hühnerküken, denen entweder handelsübliches oder halbsynthetisches Futter mit 0,5 % oder 1 % Kalzium verabreicht wurde, zeigten eine ähnliche Reaktion nach Behandlung mit T_4 . Im niedrigen Kalzium-Dosisbereich besteht eine positive Korrelation zwischen der Kalzium-Absorption und der Aktivität des CaBP. Nach SWAMINATHAN & CARE (1975) kann diese Korrelation nach Verabreichung von 2 % Ca mit dem Futter nicht beobachtet werden. Zur Erklärung des möglichen T_4 -Wirkungsmechanismus, stellen die Autoren u.a. folgende Hypothese auf:

25-Hydroxy-Vit. D wird in der Niere zu 1,25-dihydroxycholecalciferol verstoffwechselt und dieser Metabolit erhöht die Synthese von CaBP und den Ca-Transport durch die Darm-Schleimhaut. Das Parathormon hat seinerseits einen stimulierenden Effekt auf die renale 25-Hydroxy-cholecalciferol-1-hydroxylase. T_4 kann daher entweder die Ca-Absorption durch direktes Eingreifen in den Vit. D-Stoffwechsel beeinflussen oder indirekt durch Reduktion des Parathormonblutspiegels. Für beide Möglichkeiten gibt es Hinweise. Der vergleichsweise niedrige Ca-Blutspiegel und relativ hohe Phosphatblutspiegel der T_4 -behandelten Küken kann als eine Beeinflussung des Parathormonblutspiegels gedeutet werden. Die reduzierte CaBP-Aktivität läßt an eine Änderung im Vit. D-Stoffwechsel denken.

Die scheinbare Wirkungslosigkeit der T_4 -Applikation bei höherer Kalziumfutterkonzentration kann durch die hemmende Eigenwirkung hoher Ca-Blutspiegel auf die Parathormonausschüttung erklärt werden.

NOBLE & MATTY (1967) erhielten durch Injektion von Thyroxin an junge weibliche Ratten (1 mg T_4 /kgw. über 7 Tage) ebenfalls eine Reduktion der Ca-Aufnahme, wenn sie mit ligierten Jejunum-Präparaten in vitro arbeiteten. Die Autoren versuchten den Wirkungsmechanismus zu erklären und stellten fest, daß sowohl der aktive als auch der passive Ca-Transport gehemmt wird, sowie der im oberen Dünndarm mit dem Ca-Transport gekoppelte Phosphat-Transport. Die Meßergebnisse für den Kalziumfluß beweisen, daß der aktive Transport vollständig zum Erliegen gekommen ist. Da dem T_4 ein hemmender Einfluß auf die Bewegungen des Gewebswassers zugesprochen wird, könnte alleine das nicht ausreichende Vorhandensein des Transportmediums die Ursache sein. Da Einstrom und Ausstrom in gleicher Weise gestört waren, muß aber auch - möglicherweise aus demselben Grund - der passive Transport beeinflusst worden sein.

Es werden auch noch andere Möglichkeiten für eine T_4 -Wirkksamkeit in einer solchen Versuchsanordnung diskutiert. Die Mechanismen der Kalzium- (und Phosphat-) Absorption und des Transfers durch die Darmschleimhaut sind komplex. Nach SCHACHTER et al. (1961) sind für Kalzium mindestens zwei Schritte notwendig, nämlich die Aufnahme an der Schleimhautoberfläche und der Durchstrom (efflux) in Richtung Serosa. RASMUSSEN et al. (1963) halten für die Aufnahme von Kalzium durch isolierte Darmzotten mindestens drei Prozesse für nötig, nämlich:

- eine aktive Aufnahme, die vom Energiestoffwechsel abhängig ist;
- eine passive Aufnahme als Funktion der Kalziumkonzentration im Medium;
- einen temperaturabhängigen Freigabe-Mechanismus.

Die Untersuchungsergebnisse von NOBLE & MATTY (1967) zeigen, daß die T_4 -Behandlung keinen oder bestenfalls nur einen sehr geringen Einfluß auf die Aufnahme von Kalzium an der Schleimhautoberfläche hat. Daraus wird geschlossen, daß T_4 nicht auf die Eintrittsmechanismen wirkt, sondern auf die Verteilung oder die Freisetzung. Wie dabei im Einzelnen der Kalziumstrom vermindert wird, ist noch unklar. Nach SCHACHTER et al. (1961) scheint jedoch eine Permeabilitätsbarriere für Kalzium im Rattenjejunum zu bestehen, die durch oxydative Stoffwechselprozesse aufrechterhalten wird. Da T_4 solche Stoffwechselprozesse beeinflussen kann, besteht die Möglichkeit, daß T_4 eine solche Barriere verstärkt. Da der Strom in Richtung Serosa von Kalzium in den meisten Versuchen von NOBLE & MATTY (1967) unverändert blieb, wird vermutet, daß die genannte Permeabilitätsbarriere nahe der Mucosa-Oberfläche entweder in den Zellen selbst oder in der Basalmembran liegt.

ADAMS & JOWSEY (1967) untersuchten die Wirkung des durch Thyroxininjektion experimentell erzeugten Hyperthyreoidismus am Knochen und am Mineralstoffwechsel bei erwachsenen Hunden, solchen mit intakter Nebenschilddrüse und solchen nach Parathyreoidectomie. Der experimentelle Hyperthyreoidismus verursachte eine Erhöhung des Knochenumsatzes, eine Erhöhung des Serumkalziumspiegels und der Plasmaprotein-Konzentration in beiden Tiergruppen. Bei den Hunden mit intakter Nebenschilddrüse trat zusätzlich eine Hyperphosphataemie auf. Diese Ergebnisse bestätigen, daß die gesteigerte Knochenresorption bei Hyperthyreoidismus von der Parathyreoidea unabhängig ist. Es wird vermutet, daß die Tendenz zur Hyperkalzaemie das Ergebnis einer gesteigerten Knochenresorption ist.

Untersuchungen beim hyperthyreoiden Menschen zeigen einige Beziehungen zwischen Schilddrüse und Kalziumstoffwechsel. So haben CASTRO et al. (1975) beobachtet, daß Hyperthyreoidismus durch einen erhöhten Knochenumsatz charakterisiert ist. Knochenmineralien Ca, P gelangen dabei vermehrt ins Blut. Umgekehrt ist Hypothyreoidismus durch eine Abnahme des Knochenumsatzes gekennzeichnet bei gleichzeitiger Zunahme der Nebenschilddrüsenaktivität. Dies erlaubt die Vermutung, daß die Verfügbarkeit von Schilddrüsenhormonen einen wichtigen Faktor für die Sensibilisierung von Knochen bezüglich der Ansprechbarkeit auf Parathyroidhormon darstellt. Um dies zu testen, haben die genannten Autoren die Änderungen im Serum Ca und Serum P sowie im Harn P nach Applikation von Parathyreoidhormon an sechs hyperthyreoiden und sechs hypothyreoiden Patienten vergleichend untersucht. Sie fanden, daß Maximumzunahmen für Serum Ca, Harn Ca und Harn P bei Patienten mit Hyperthyreoidismus viel größer waren als bei solchen mit Schilddrüsenunterfunktion. Der maximale Abfall des Serum P war bei Hyperthyreoidismus ebenfalls groß. Die Konzentration von Parathormon im Serum war bei Patienten mit Hypothyreoidismus signifikant höher als bei solchen mit normaler oder Überfunktion. Diese Ergebnisse unterstützen die These, daß Überschuß an Schilddrüsenhormon die Reaktivität des Knochens gegenüber Parathormon sensibilisiert, während Mangel an Schilddrüsenhormon diese Reaktionsfähigkeit abstumpft. Dies kann sekundär zu Hypoparathyreoidismus bei Schilddrüsenüberfunktion und Hyperparathyreoidismus bei Schilddrüsenunterfunktion führen.

MOSEKILDE et al. (1977) fanden bei Untersuchungen an Patienten mit Hyperthyreoidismus aufgrund von morphometrischen und chemischen Analysen aus Hüftkamm-Biopsien 40 unbehandelter Patienten eine Beziehung zwischen der Schilddrüsenfunktion und dem Umfang des Ca- und P-Stoffwechsels. Bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion war der Knochenumsatz erhöht und zwar sowohl bezüglich der Knochenresorption

als auch der Knochenbildung. Die Osteoklastenaktivität war positiv und die Knochenbildung umgekehrt mit der Schilddrüsenaktivität korreliert. Dies könnte die reduzierte Menge von Trabekelknochen erklären, die für Hyperthyreoidismus charakteristisch ist.

Die auffälligste Erscheinung war jedoch die erhöhte Osteoklasten-Aktivität in der Compacta, aus der eine erhöhte Porosität resultierte. Die Kalziumresorption ins Blut und die Ca-Ausscheidung mit dem Harn waren positiv mit dieser erhöhten Osteoklastentätigkeit korreliert. Dies spricht dafür, daß die Osteoklasten-Aktivität in der Compacta die Hauptursache für die Mobilisierung von Knochenmineralien bei Hyperthyreoidismus ist.

In vitro wurde vor 1976 kein direkter Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf den Knochenstoffwechsel in Organkulturen nachgewiesen. MUNDY et al. (1976) konnten nun aber zeigen, daß eine verlängerte Behandlung (2-8 Tage) mit T_4 oder T_3 direkt die Knochenresorption kultivierter fetaler Röhrenknochen erhöhen kann.

Gemessen wurde die Abgabe von vorher inkorporiertem C^{45} ins Medium. T_4 und T_3 steigerten bei einer Dosis von $1 \mu M$ bis $10 \mu M$ die C^{45} -Abgabe zwischen 10 und 60 % innerhalb von fünf Tagen. Das Medium enthielt 4 mg/ml bovines Serumalbumin, an das ca. 90 % des T_4 und T_3 gebunden wurden, so daß die freie Konzentration der Hormone unter $0,1 \mu M$ lag.

Die Reaktion auf T_4 und T_3 konnte durch Cortisol und Calcitonin gehemmt werden. Indomethacin störte nicht die Aktivität von T_4 . Daraus wird geschlossen, daß die T_4 -Stimulation der Knochenresorption nicht das Resultat einer erhöhten Prostaglandinsynthese im kultivierten Knochen ist.

Die Spongiosa wurde ebenfalls verstärkt abgebaut. Dies ließ sich nachweisen durch eine Abnahme des Trockenge-

wichtiges, durch Abnahme der Hydroxyprolinkonzentration und durch histologische Untersuchungen der behandelten Knochen. Durch letztere konnte die erhöhte Osteoklasten-Aktivität direkt sichtbar gemacht werden. Die Wirkung der Schilddrüsenhormone war nicht nur langsamer als die anderer potenter Stimulatoren der osteoklastischen Knochenresorption, sondern der Maximum-Effekt auch nicht so groß. Es wird geschlossen, daß T_4 und T_3 in vitro die Knochenresorption direkt stimulieren können, aber erst bei Dosierungen, die in vivo bei Thyreotoxikose auftreten. Diese Nebenwirkung der Schilddrüsenhormone kann die Störungen im Kalziumstoffwechsel erklären, die bei Hyperthyreoidismus gesehen werden. Über diese These besteht jedoch keine Übereinstimmung mit FEINBLATT et al. (1976). Der Autor meint, daß die Erhöhung der Knochenresorption, die mit dem Status der Schilddrüsenüberfunktion verbunden ist, teilweise durch einen anderen Faktor als die klassischen Schilddrüsenhormone verursacht wird. Die derzeit in der Literatur über die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch die Schilddrüsenfunktion vorliegenden Kenntnisse lassen sich wie folgt interpretieren:

Die Schilddrüsenhormone können die Ca-resorption aus dem Darm und die Aktivität des kalziumbindenden Proteins hemmen, besonders wenn der Kalziumgehalt der Nahrung niedrig ist.

Die Schilddrüsenüberfunktion führt zu einer Erhöhung des Knochenumsatzes und zwar sowohl der Resorption wie der Knochenbildung. Es besteht die Tendenz, daß die Aktivierung der Osteoklasten besonders in der Compacta überwiegt. Auf Grund der in vitro Versuche kann angenommen werden, daß eine direkte Wirkung von T_4 auf das Knochengewebe erfolgt. Andererseits bewirkt Schilddrüsenhormon eine bessere Ansprechbarkeit des Knochengewebes auf Parathormon.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Versuchsplan

3.1.1. Versuch 1

120 Leghorn Küken aus der institutseigenen SpF-Herde wurden bis zum Alter von vier Wochen in Käfigen aufgezogen. Dann wurden die Küken in vier Gruppen à 20 Versuchstiere und 10 Kontrolltiere aufgeteilt.

Gruppe 1

Die Versuchsküken bekamen je 1 ml eines Kulturmediums s.c. injiziert, in dem 20 Tage alte Hühnerembryoschilddrüsen vorher 24 Stunden kultiviert worden waren. Die Kontrollen erhielten dieselbe Menge der reinen Kulturflüssigkeit. Blutproben wurden aus der V. cutanea ulnaris direkt vor der Behandlung und drei Stunden bzw. 24 Stunden p.inj. entnommen.

48 Stunden p.inj. wurden die Küken getötet, eine Blutprobe entnommen, die Schilddrüse und die Epithelkörperchen wurden entnommen, in Bouin'scher Lösung fixiert und nach üblicher Paraffineinbettung geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Bei jeder Blutprobe wurden der Gehalt an Kalzium und Phosphor sowie die Aktivität der alkalischen Phosphatase gemessen.

Gruppe 2

Dieselbe Behandlung wie Gruppe 1, aber 1,5 ml s.c. einer Schilddrüsenkulturflüssigkeit von 20 Tage alten Hühnerembryonen nach 24-stündiger Bebrütung. Blutproben wurden entnommen:

Vor der Behandlung, eine Stunde, drei Stunden und 24 Stunden p.inj. Die Küken wurden nach 24 Stunden getötet und

Organmaterial wie bei Gruppe 1 für die histologische Untersuchung eingelegt.

Gruppe 3

Versuchsanstellung wie bei Gruppe 1; doch wurden die Schilddrüsen von 20 Tage alten Embryonen 48 Stunden im Medium kultiviert.

Gruppe 4

Versuchsanstellung wie bei Gruppe 2; es wurde wieder ein Medium verwendet, in dem die Embryoschilddrüsen 48 Stunden lang kultiviert worden waren.

3.1.2. Versuch 2

70 Leghorn Küken aus der institutseigenen SpF-Herde wurden bis zum 10. Lebenstag in Käfigen aufgezogen. Vor Beginn des Experimentes lag eine 18stündige Hungerperiode, während der die Küken aber Wasser ad lib. aufnehmen konnten.

36 Küken bekamen 0,5 ml eines Mediums s.c. appliziert, in dem die Schilddrüsen von 20 Tage alten Hühnerembryonen 24 Stunden kultiviert worden waren. 34 Küken wurden mit dem unveränderten Medium behandelt und als Kontrolle gehalten. Eine Stunde p.inj. wurden alle Küken getötet und Blutproben zur Bestimmung derselben Parameter wie in Versuch 1 entnommen. Organmaterial wurde sofort wie in Versuch 1 fixiert und weiterbearbeitet.

3.2. Material und Methode

3.2.1. Die Organkultur erfolgte etwas modifiziert nach der von FEINBLATT et al. (1975) und FEINBLATT et al. (1976) beschriebenen Methode.

Befruchtete Eier von weißen Leghorn aus der institutseigenen SoF-Herde wurden in der eigenen Brutanlage bis zum 20. Entwicklungstag nach der üblichen Methode bebrütet. An diesem Tag wurden mit Hilfe einer Lupe die bilateral neben der Halswirbelsäule im Bereich des Brusteinganges liegenden Schilddrüsen unter sterilen Bedingungen aus dem Embryo entnommen. Die Herausnahme erfolgte nach Loslösung der Organe mit einer stumpfen Pinzette unter Lupenkontrolle. Die hellere Parathyreoidea am kaudalen Ende und die Thymus am kranialen Pol wurden - soweit makroskopisch erkennbar - mit einem Scherenschlag entfernt. Die Schilddrüsen wurden dann mehrmals in BGJ-Medium (Rezept s.S. 43) gewaschen und die Kultur unverzüglich angesetzt. Dazu wurden die Organe auf sterilisierte Milliporefilterstücke (0.45 μ) auf kleine Metallsiebe in Falcon's Organ Kulturschälchen gesetzt und 20 bis 30 Drüsen mit 1 ml Kulturmedium überschichtet. Als Medium wurde das "BGJ modifiziert" der Fa. Flow Laboratories GmbH, Bonn, West Germany, verwendet mit Zusatz von Rinderserumfraktion V (1 mg/ml), Phenolrot sowie den Antibiotika Penicillin G und Streptomycin. Die Schilddrüsen wurden bei 37°C in einer mit 5% CO₂-Spannung angereicherten Luft inkubiert. Um eine Austrocknung zu verhindern, wurde auf den Boden des Brutschrankes eine flache Schale mit Wasser gestellt. Nach 24 bzw. 48 Stunden wurde das Medium verwendet.

3.2.2. Biggers Medium BGJ (modifiziert)

Das verwendete Medium enthielt die folgenden Bestandteile (mg/l):

L-Arginin Hcl	75,00
L-Cystein Hcl	90,00
L-Histidin Hcl (H_2O)	150,00
L-Isoleuzin	30,00
L-Lysin Hcl	240,00
L-Methionin	50,00
L-Phenylalanin	50,00
L-Threonin	75,00
L-Tryptophan	40,00
L-Tyrosin	40,00
L-Valin	65,00
Biotin	0,20
D-Kalziumpantothenat	0,50
Cholinchlorid	50,00
Folsäure	0,20
I-Inosit	1,00
Nikotinsäure	20,00
p-Aminobenzoessäure	2,00
Pyridoxalphosphat	0,20
Riboflavin	0,20
Natrium - -Tocopherolphosphat	1,00
Thiamin Hcl	2,00
Vitamin B ₁₂	0,04
KCl	350,00
KH_2PO_4	35,00
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	200,00
NaCl	62,00
Na HCO_3	22,00
Na_2HPO_4	140,00
Kalziumlaktat	555,00
Glukose	5000,00

Natriumazetat	50,00
Rinderserumalbuminfraktion V	1000,00
Phenolrot	20,00
Streptomycinsulfat	50,00
L-Glutamin	10,00
Penicillin G	100.000,00 i.E.

Der pH-Wert des fertigen Mediums betrug 7,1 - 7,4.

Die Abweichungen vom Originalrezept betreffen:

- Ersatz von Nikotinamid durch Nikotinsäure,
- unterschiedliche Konzentration von I-Inosit
 - D-Kalziumpantothenat
 - Thiamin
 - HCl, KCl, KH_2PO_4 ,
 - NaCl, NaHCO_3
- Zusatz von Natriumazetat und Na_2HPO_4 .

Von den Embryoschilddrüsen wurden Stichproben vor Beginn der Organkultur sowie nach 24, 48, 72 und 96 Stunden Kulturdauer zur histologischen Untersuchung eingelegt.

3.2.3. Blutentnahme und Plasmagewinnung

Die Blutentnahme erfolgte aus der V. cutanea ulnaris mit sterilen 1 ml Einmalspritzen, in die vorher 0,75 mg Li-Heparin eingewogen worden war. Das Blut wurde 15 Min. bei 2500 g zentrifugiert und das Plasma in Eppendorf-Reaktionsgefäße abpipettiert. Anschließend wurde das Blut am selben Tag auf seinen Gehalt an Ca, P und alkalische Phosphatase (AP) untersucht. Das Plasma wurde höchstens stundenweise bei $+4^\circ\text{C}$ im Kühlschrank gelagert.

3.2.4. Bestimmung von Kalzium, Phosphor und alkalischer Phosphatase

Es wurden die gebrauchsfertigen Testsätze der Fa. Boehringer und die entsprechenden Kontrollseren verwendet. Die Messungen wurden in einem SPG-550 UV/vis Spectrophotometer der Fa. Philips-PYE-Unicam bzw. in einem Eppendorf-Photometer (nur P) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Analysen wurden für Kontroll- und Versuchstiere zu Mittelwerten addiert, die Standardabweichung berechnet und mathematisch mit Hilfe des Studenten-t-Testes ausgewertet.

3.2.4.1. Kalzium

Testprinzip: Ca^{2+} bildet mit O-Kresolphthalein-Komplexen in alkalischer Lösung einen violetten Farbstoff, der bei 570 nm quantitativ bestimmt werden kann. Die Messung erfolgt im Vergleich zum Reagenzien-Leerwert (RL). Zur Kontrolle des Reagenzienansatzes wurde eine als Standard bezeichnete bekannte Ca-Menge gemessen und zur Kontrolle des Gerätes auch ein Serum mit bekanntem Ca-Gehalt (-Precinorm S[®]).

3.2.4.2. Phosphor

Testprinzip: Phosphat wird mit Molybdänsäure zu Phosphormolybdänsäure umgesetzt. Durch Reaktion mit N-phenyl-p-phenylendiamin entsteht Molybdänblau. Die Farbintensität ist proportional der Phosphorkonzentration, die bei 578 nm quantitativ bestimmt werden kann (bis 16 mmol/l = 50 mg/100 ml). Kontrollen wurden wie bei Kalzium mitgeführt.

3.2.4.3. Alkalische Phosphatase

Testprinzip: P-Nitrophenylphosphat und Wasser spaltet sich bei Anwesenheit von AP zu Phosphat und p-Nitrophenol. Dieses ist im alkalischen Bereich gelb gefärbt. Die AP-Aktivität proportional der Zunahme der Extinktion der Probe pro Zeiteinheit. Aus den Extinktionsdifferenzen bei 405 nm nach 1, 2 und 3 Minuten wird der Mittelwert berechnet. Da Hühner im Alter von ca. 2-4 Wochen vergleichsweise sehr hohe Aktivitäten der AP aufweisen, andererseits aber nur geringe Plasmamengen zur Verfügung standen, wurde eine Mikromethode durchgeführt, bei der 1000 μ l der Reagenzlösung und 20 μ l Plasma verwendet wurden. Die Berechnung der Aktivität erfolgte nach folgender Formel:

$$U/l (25^{\circ}C) = 2757 \times \Delta E_{405} \text{ nm/min.} \times 11.$$

Kontrollansätze wurden wie bei anderen Analysen mitgeführt. Wegen zu hoher Konzentration der Enzymaktivität im Hühnerplasma war eine Vorverdünnung desselben mit NaCl (0,9 %) 1:11 erforderlich.

3.2. ERGEBNISSE

3.2.1. Morphologische Untersuchungen

3.2.1.1. Schilddrüsen der Embryonen

3.2.1.1.1. Lage der Schilddrüsen

Die Schilddrüsen befanden sich im Winkel zwischen A. subclavia und A. communis. Die rechte Schilddrüse lag dicht am Oesophagus. Die Epithelkörperchen unterscheiden sich von der Schilddrüse durch ihre hellere Farbe. Sie sind eng an deren kaudalen Pol angelagert. Durch die gelbweiße Farbe erkannte man den Thymuslappen am vorderen Pol der Schilddrüse.

3.2.1.1.2. Histologie der Schilddrüsen 20 Tage alter Embryonen vor Inkubation

Sie zeigten folgenden Aufbau:

Die normale Embryo-Schilddrüse ist von locker-maschigem Bindegewebe umgeben, in dem das Ganglion thyreoideae eingelagert ist. Die Schilddrüsenfollikel sind gleichmäßig rund und mit einem chromophilen, homogenen Kolloid gefüllt. Die die Follikel auskleidenden Epithelzellen sind kubisch und besitzen einen großen bläschenförmigen Kern. Zwischen den Follikeln sind nur wenige Gefäßendothelien erkennbar. Blutkörperchen befinden sich nur ganz vereinzelt in den Kapillaren. Trotz der makroskopisch vollständig erscheinenden Entfernung des Thymus, war in einer Reihe von histologischen Präparaten dicht an die Schilddrüse angelagert und nur durch wenig Mesenchym von ihr getrennt, ein Thymusan- teil feststellbar, der teilweise Schilddrüsengröße besaß und dessen Rinde aus einer Menge von einheitlichen kleinen Zellen mit sehr chromatinreichen Kernen zusammengesetzt war.

Das Parenchym wurde von wenigen Bindegewebsfasern und Blutgefäßen durchzogen, die es in Septen einteilten. Im Zentrum des Thymuslappens waren die Zellkerne größer, bläschenartig, zum Teil mit großem Nucleolus versehen und lagen in einem locker-maschigen Plasmanetz. Eosinophile Zellen traten auf.

Obwohl auch die Epithelkörperchen makroskopisch entfernt worden waren, konnte in einigen Schnitten dicht mit der Schilddrüse verbunden oder in diese völlig eingelagert Epithelkörperchen-Gewebe nachgewiesen werden.

Es zeigte einen Aufbau aus strangartig angeordneten Zellen. Dieser ähnelt etwas der Schilddrüsenstruktur, doch fehlt eine Follikelbildung und Kolloid. Gruppen von Zellen mit leicht acidophilem Zytoplasma und großen bläschenförmigen Kernen werden durch verhältnismäßig deutlich ausgebildete Bindegewebszüge voneinander abgegrenzt.

3.2.1.1.3. Histologie der Embryoschilddrüse nach 24 Stunden Organkultur

Die Schilddrüsen, die 24 Stunden inkubiert waren, zeigten im histologischen Schnitt kaum strukturelle Veränderungen. Im Zentrum beginnen sich einige Follikel aufzulösen. Ihr Kolloid konfluert zu größeren Kolloidseen. Dieses Kolloid färbt sich stärker eosinophil als das in den kleinen Follikeln des Randes. Die Follikelepithelien sind immer noch kubisch mit großen bläschenförmigen Kernen. Im Zellplasma kommt es zur Vakuolenbildung und gelegentlich zu Zellysis. Das Epithelkörperchengewebe färbt sich - soweit vorhanden - weniger intensiv als das Schilddrüsen-gewebe und sein Aufbau wirkt etwas aufgelockert. Das vorhandene Bindegewebe erscheint verbreitert. Der Charakter der Einzelzelle verändert sich weder bei den Schilddrüsen noch bei den vorhandenen Epithelkörperchen oder im Thymusgewebe.

3.2.1.1.4. Histologie der Embryoschilddrüse nach
48 Stunden Organkultur

Die histologische Struktur der Schilddrüsen zeigte nach 48stündiger Inkubation deutliche Veränderungen. Zu diesem Zeitpunkt war der Kolloidanteil in den zentral gelegenen Teilen völlig verschwunden. Nur in einem Randstreifen war die Schilddrüsenstruktur noch einigermaßen erhalten. Hier war das Kolloid stellenweise stark eosinophil.

Im Zentrum der Schilddrüse war die Follikelstruktur weitgehend verschwunden. Das Plasma war netzartig aufgelockert und zum großen Teil aufgelöst. Darin befanden sich diffus verteilt stark pyknotische Zellkerne. Teilweise bestand Kernlysis.

Die Thymuszellen zeigten Kernpyknose und die Thymusstruktur befand sich in Auflösung.

Eigentümlicherweise wurden in diesen Schnitten kaum Reste von Epithelkörperchengewebe gefunden. Lediglich in einem Schnitt fanden sich wenige Zellen.

3.2.1.1.5. Histologie der Embryoschilddrüsen nach
72 Stunden Organkultur

Nach 72 Stunden Inkubation waren in histologischen Schnitten kaum noch Reste eines normalen Schilddrüsenorgans feststellbar. Das gesamte Organ erschien vergrößert. Die Follikelstruktur war nur noch angedeutet und Kolloid nur noch in wenigen Fällen an vereinzelter Stellen vorhanden. Die Kerne waren pyknotisch und lagen in einem lockeren Netz von Zytoplasmaresten. Epithelkörperchengewebe konnte in diesen Schnitten nicht gefunden werden. Im Thymusanteil fiel eine Pyknose der Zellkerne auf.

3.2.1.1.6. Histologie der Embryoschilddrüsen nach 96 Stunden Organkultur

In den nach 96 Stunden Inkubation angefertigten Schnitten waren die beschriebenen Zerfallserscheinungen weiter fortgeschritten. Pyknotische Zellkerne lagen reichlich in aufgelösten Geweberesten. Das Kolloid war vollkommen verschwunden.

3.2.1.2. Histologie von Schilddrüse, Parathyreoidea und Thymus der Hühnerküken

3.2.1.2.1. Versuch 1 im Alter von vier Wochen

Gruppe 1 (1 ml Medium nach 24stündiger Bebrütung)

Bei vier Wochen alten Kontrollküken liegt ein Thymuslappen dicht an einem Ende der Schilddrüse. Am anderen Ende befindet sich das Epithelkörperchen. Die Länge des Epithelkörperchens beträgt etwa ein Drittel der Schilddrüsenlänge. Der Thymus entspricht der Größe der Schilddrüse.

Die Schilddrüse und die Epithelkörperchen befinden sich in einer einheitlichen Bindegewebskapsel, die dort wo Gefäße eingelagert sind, stark verbreitert ist. Das Follikel epithel der Schilddrüse ist kubisch und besitzt bläschenförmige Kerne. Kolloid ist in den meisten Follikeln vorhanden und färbt sich in der Regel homogen hellrosa und nur in den Fällen, wo es von der Zellauskleidung retrahiert ist, ist es etwas stärker eosinophil. In einigen Schilddrüsen ist eine größere Zahl von Follikeln nicht mit Kolloid gefüllt. In den Schilddrüsen sind vereinzelte kleinste Herde von Lymphozytenansammlungen nachweisbar. In den Kapillaren sind nur wenige rote Blutkörperchen feststellbar. Die polyedrischen Parenchymzellen der Epithelkörperchen sind zwischen Kapillaren strangartig oder mehr haufenartig angeordnet. Das Interstitium ist im Zentrum wenig ausgebildet.

Nur gelegentlich finden sich stärkere Bändergewebszüge zwischen den kleinen Zellen mit dunklem Plasma und um die mehr rosettenförmig gelagerten größeren hellen Zellen. Die Epithelkörperchen sind von breitem Bindegewebe eingeschlossen. Die Kerne von beiden Zellarten sind ausgesprochen groß und blasig, die von den hellen Zellen im allgemeinen noch größer als die der kleinen. Gelegentlich werden Gruppen von hellen Zellen auch verstreut im Parenchym angetroffen (Abb. 1).

In den Schilddrüsen der vier Wochen alten Versuchstiere scheinen die Follikel etwas größer als bei den Kontrolltieren zu sein. Die Epithelzellen sind etwas abgeflacht. Ihre Kerne sind sehr groß und blasig und passen sich in der Form dem Lumen an. Die Kapillaren sind teilweise mit Blut gefüllt. Kleine Lymphozytenansammlungen sind ebenfalls nachweisbar.

In der Parathyreoidea sind die Kapillaren stark mit Blut gefüllt. Im Zentrum des Organes oder an seinem Rand unter der Kapsel befinden sich optisch beinahe leere, große nur von wenigen ganz zarten Zytoplasmasträngen durchzogene Zellräume. In einigen Epithelkörperchen sind die Kerne besonders der großen hellen Zellen etwa doppelt so groß wie normal, von blassem Aussehen und zeigen beinahe keine Chromatinstruktur (Abb. 2). In anderen Epithelkörperchen befinden sich Zellstränge mit mehreren Zellkernen (Abb. 3). Je mehr kleine Kerne in einer Zelle vorhanden sind, desto dunkler ist das Zytoplasma. Je größer und blasser die Kerne sind, desto heller erscheint das Zytoplasma dieser Zellen. Die großen Zellen liegen wie bei den Kontrolltieren am Rande der Epithelkörperchen. Bei einigen Tieren sind die Epithelkörperchen besonders groß, wirken hypertrophisch, während die Schilddrüsen in diesen Fällen nicht verändert sind. Die Epithelkörperchen weisen beinahe den gleichen Querschnitt auf wie die Schilddrüse. Kleinste Lymphozytenherde sind zu beobachten.

Gruppe 2 (1,5 ml Medium nach 24stündiger Bebrütung)

Das Aussehen der Schilddrüsen normaler Tiere unterscheidet sich nicht von dem der Kontrolltiere des 1. Versuches. Eng verbunden mit den Schilddrüsen ist auch bei diesen Tieren ein Thymuslappen und die Parathyreoidea. In der Parathyreoidea sind wenige helle Zellen am Rande und im Organ verstreut. Bei einigen Tieren konnten helle Zellen kapselartig von Bindegewebe umgeben und damit von der übrigen Parathyreoidea getrennt, nachgewiesen werden.

Bei den Versuchstieren ist in einigen Schilddrüsen vereinzelt eine Kolloidentleerung und ein Follikelkollaps nachweisbar. Die Epithelzellen sind in den gefüllten Follikeln etwas abgeflacht und die Kerne sind groß und blasig. In anderen Schilddrüsen sind die Epithelzellen deutlich abgeplattet und die Kerne dunkel. Diese Drüsen sehen mehr wie die Epithelzellen einer Ruheschilddrüse aus.

Die Parathyreoidea ist in der Regel insgesamt auffallend hell und gut durchblutet. Das Zellplasma ist besonders am Rande des Organes sehr hell und die Plasmastruktur der Zellen an einigen Stellen völlig aufgelöst. Andere Zellen sind zu einem lockeren maschigen Netz verbunden, in dem große blasse Kerne - etwa doppelt so groß wie sonst - nachweisbar sind. Die Kerne zeigen verschiedentlich Kernteilungsfiguren, während bei anderen eine Kernlysis nachzuweisen ist. Die Vorgänge betreffen immer nur kleine Organbezirke.

An verschiedenen Stellen der Epithelkörperchen sind die großen hellen Zellen zu einer homogenen Masse umgebildet, in der große, längliche, sich kaum anfärbende Zellreste vorhanden sind.

Die Blutgefäße der Epithelkörperchen sind stark gefüllt, was zu einer deutlichen Abgrenzung der einzelnen Zellstränge führt. Die Zellen selbst lösen sich von der Blutgefäßseite ab und die großen blasigen Kerne liegen im Zentrum zusammen. Direkt um die Kerne ist das Plasma deutlich angefärbt. Am Rand der Zellstränge sind nur noch Plasmazüge zur Basis hin nachweisbar.

In einigen Schnitten besteht im Bereich der hellen Zellen nur ein dünnes schaumiges Plasmagerüst, in dem große ellipsoide Zellkerne mit 1 bis 2 Kernkörperchen vorkommen. Zellgrenzen sind nicht mehr nachweisbar. In diesen Fällen ist unter der Kapsel des Epithelkörperchens eine besonders starke Blutfülle vorhanden.

Gruppe 3 (1 ml Medium nach 48stündiger Bebrütung)

4 Wochen alte Kontrolltiere.

Die Schilddrüsenstruktur unterscheidet sich bei der Mehrzahl der Tiere nicht von der der Kontrolltiere der Gruppen 1 und 2. Nur bei einem Tier lag ein Kolloidstau vor.

Die Schilddrüse der Versuchstiere erscheint im Vergleich zu den Kontrolltieren unverändert. Nur in einer Schilddrüse wurde eine umfangreiche Blutung festgestellt.

In der Parathyreoidea liegt häufig eine Vermehrung der hellen Zellen am Rande vor. Sie nehmen zuweilen beinahe ein Drittel des Epithelkörperchens ein. In anderen Schnitten ist das Zellplasma sehr hell und kaum anfärbbar. Darin sind unregelmäßig große, blasse, längliche Kerne verteilt. Bei einigen Tieren ist das ganze Epithelkörperchen auffallend blaß gefärbt mit hellen Zellkernen, während sich die üblicherweise vorhandenen hellen Zellen nur durch einen weitgehenden Verlust des Plasmas von den anderen Zellen unterscheiden. Einmal ist am Rand eines Epithelkörperchens eine Infiltration von Lymphozyten und Histiozyten nachweisbar.

Gruppe 4 (1,5 ml Medium nach 48stündiger Bebrütung)

Schilddrüsen und Parathyreoideae der Kontrolltiere unterscheiden sich nicht von diesen Organen bei den anderen Gruppen. Nur bei einem Tier ist die Parathyreoidea auffallend blutreich.

Die Schilddrüsen der Versuchstiere sind unverändert. Nur bei einem Tier sind einige entzündliche perivaskuläre Infiltrate in der Schilddrüse nachweisbar, die sonst keine Besonderheiten zeigt.

Immer wieder besteht eine auffallende kapillare Blutfülle der Parathyreoideae, verbunden mit subkapsulärer Blutung. Gleichzeitig kann das übrige Aussehen des Organes unverändert sein. In den meisten Fällen sind aber die Stränge aus hellen Zellen besonders in der Peripherie des Organschnittes vermehrt. Eine Nebenschilddrüse besteht fast zu einem Drittel aus solchen hellen Zellsträngen. Im Zentrum, seltener in der Peripherie, erfolgt in unterschiedlichem Maße Auflockerung des Zytoplasmas der hellen Zellen bis zum völligen Strukturverlust. In hellrosa Zytoplasmazügen liegen kaum noch Kerne. Gelegentlich besteht eine Zunahme von Bindegewebe im Schnittzentrum. Eine Nebenschilddrüse ist von einer deutlich verdickten Bindegewebskapsel umhüllt.

3.2.1.2.2. Versuch 2

10 Tage alte Kontrolltiere.

Der Anteil der in die Schilddrüse einbezogenen Thymuslappen ist sehr groß, oft dreimal so groß wie die Schilddrüse selbst. Die Schilddrüsenfollikel sind mit kubischem Epithel ausgekleidet und teilweise mit homogenem Kolloid gefüllt, teilweise leer. Die Zellkerne sind auffallend groß, chromatinarm mit Kernteilungsfiguren. Einige der Schilddrüsen sind sehr blutreich.

In einer einzigen deutlich vergrößerten Schilddrüse sind Lymphozyteninfiltrate feststellbar, die das Schilddrüsen-gewebe verdrängt haben; innerhalb der Lymphozyteninfiltrate sind noch Reste von Schilddrüsen-gewebe nachweisbar.

Der Anteil der Parathyreoidea ist im Schnitt bei einzelnen Tieren beinahe so groß wie der des Schilddrüsen-gewebes. Die

Zellstränge der Parathyreoidea bestehen fast ausnahmslos aus großen Zellen mit homogenen, hellrosa Plasma und blasigen Kernen. Helle Zellen mit aufgelockertem Plasma in der Peripherie sind sehr selten.

Bei den Versuchstieren unterscheidet sich das Aussehen von den Schilddrüsen in keiner Weise von dem der Kontrolltiere. Es sind bei einzelnen Tieren etwas mehr leere Follikel vorhanden. Auch die Nebenschilddrüsen der meisten Versuchstiere zeigen den gleichen Gewebeaufbau wie die Kontrolltiere. Nur die Zellen von zwei Epithelkörperchen besitzen sehr wenig rosarotes Zytoplasma, in dem kleine dunklere Kerne dichtgedrängt eingelagert sind. Nur bei einem Epithelkörperchen sind die Zellen durchwegs klein, mit dunkelgefärbtem Plasma und dunklen kleinen Kernen, die an die Parathyreoideaatrophie erinnern, wie sie von LEE et al. (1980) beschrieben wurde.

3.3. BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

3.3.1. Versuch 1

3.3.1.1. Gruppe 1 (s.Tabelle 1-3)

Kontroll- und Versuchstiere hatten vor Versuchsbeginn im Alter von vier Wochen einen Kalziumblutspiegel von 2.47 ± 0.19 bzw. 2.48 ± 0.21 mmol/l (s.Tab. 1).

Die Werte schwanken zwischen 2.25 und 2.95 mmol/l. Nach BROWN et al. (1969) und CHEN & BOSMANN (1964) liegen sie damit innerhalb der Norm. Die Injektion von 1 ml Schilddrüsenkulturmedium (nach 24stündiger Kultur) verursachte keine signifikanten Änderungen des Kalziumblutspiegels. Drei Stunden p.inj. wurde mit 2.53 ± 0.23 mmol/l der höchste Mittelwert erreicht, nach 24 bzw. 48 Stunden p.inj. lagen die Mittelwerte mit 2.41 ± 0.14 und 2.39 ± 0.16 mmol/l etwas niedriger als die Ausgangswerte. Diese Abnahme der Kalziumblutspiegel in derselben nichtsignifikanten Größenordnung ließ sich auch bei den Kontrolltieren nachweisen. Die Schwankungsbreite der Einzelwerte änderte sich auch nicht. Lediglich 1 Meßwert (3 Stunden p.inj.) lag mit 3.18 mmol/l deutlich über den üblichen Höchstwerten.

Verfolgt man die Änderung der individuellen Meßwerte, so folgen diese, abgesehen von Abweichungen, die durch methodische Fehler bedingt sein können, den aufgezeigten Tendenzen.

Der Phosphorblutspiegel (s.Tabelle 2) der Küken lag mit 2.30 ± 0.16 bzw. 2.27 ± 0.17 mmol/l nach BROWN et al. (1969) und CHEN & BOSMANN (1964) ebenfalls im Normbereich. Die Injektion von Schilddrüsenkulturmedium änderte auch den P-Blutspiegel nicht signifikant. Ähnlich wie bei Ca ließen sich auch bei Phosphor 24 und 48 Stunden p.inj. geringfügige Abnahmen des Blutspiegels nachweisen, die auch bei den Kontrollen auftraten.

Die Schwankungsbreite der Werte zwischen 1,91 und 2,52 mmol/l wurde durch die Behandlung nicht verändert. Der höchste Einzelwert 2,59 mmol/l wurde 3 Stunden p.inj. gemessen. Der Verlauf der individuellen Meßwerte zeigt einheitliche Tendenz (mit wenigen Ausnahmen, z.B. Tier Nr. 15) bezüglich der Bewegung der Mittelwerte.

Die Plasmaaktivität der Ap ist für vier Wochen alte Hühnerküken aus der zugänglichen Literatur zwar bekannt, aber in anderen Einheiten. Eine Umrechnung in die eigene Methodik ist nicht ohne weiteres möglich. Als Mittelwerte vor Versuchsbeginn wurden 2303.87 ± 662.65 bzw. 2332.00 ± 669.62 u/l gemessen (s.Tab. 3). Durch die Injektion von Schilddrüsenkulturmedium ließen sich keine signifikanten Aktivitätsänderungen nachweisen. Eine leichte, nicht signifikante Abnahme der Aktivität wurde bei Kontroll- und Versuchstieren 24 bzw. 48 Stunden p.inj. festgestellt. Die Aktivitätsschwankungsbreite im Plasma der Normaltiere liegt zwischen 1446,59 und 3968,27 u/l. Die individuellen Meßwerte folgen mit wenigen Ausnahmen (z.B. Tier Nr. 17) der Tendenz der Mittelwerte.

Gruppe 1

Tabelle 1

Kalziumspiegel im Blutplasma von vier Wochen alten Küken
(1 ml Schilddrüsenkulturflüssigkeit s.c. injiziert, 24
Stunden Bebrütung).

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
1	2.72	2.93	2.61	2.55	2.30	2.34	2.30	2.30
2	2.59	2.63	2.51	2.34	2.76	2.63	2.63	2.47
3	2.64	2.62	2.56	2.55	2.30	2.36	2.36	2.30
4	2.57	2.52	2.51	2.43	2.58	2.44	2.37	2.36
5	2.43	2.43	2.35	2.31	2.54	2.44	2.37	2.45
6	2.56	2.68	2.44	2.34	2.30	2.37	2.20	2.27
7	2.95	3.18	2.60	2.69	2.33	2.37	2.33	2.29
8	2.25	2.43	2.44	2.43	2.46	2.41	2.40	2.40
9	2.25	2.35	2.27	2.15	2.39	2.38	2.34	2.36
10	2.27	2.52	2.27	2.16	2.88	2.76	2.36	2.46
11	2.28	2.35	2.27	2.21				
12	2.37	2.46	2.34	2.36	$\bar{x}$	2.48	2.45	2.37
13	2.42	2.42	2.34	2.36	s	0.21	0.14	0.08
14	2.65	2.68	2.52	2.69				
15	2.31	2.39	2.26	2.28				
16	2.53	2.66	2.66	2.57				
17	2.51	2.30	2.51	2.45				
18	2.39	2.39	2.31	2.34				
19	2.37	2.46	2.30	2.29				
20	2.29	2.21	2.19	2.28				
$\bar{x}$	2.47	2.53	2.41	2.39				
s	0.19	0.23	0.14	0.16				

Gruppe 1

Tabelle 2

Phosphorspiegel

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
1	2.37	2.37	2.34	2.12	2.10	2.18	1.98	2.00
2	2.34	2.34	2.28	2.15	2.48	2.54	2.54	2.20
3	2.46	2.59	2.50	2.55	2.13	2.34	2.20	2.11
4	2.46	2.57	2.54	2.53	2.45	2.57	2.85	2.42
5	2.34	2.37	2.34	2.15	2.12	2.24	2.24	2.12
6	2.44	2.50	2.50	2.18	2.10	2.21	1.92	2.03
7	2.48	2.57	2.54	2.55	2.16	2.24	2.34	2.15
8	1.91	1.70	1.86	1.87	2.25	2.39	2.31	2.05
9	1.94	1.95	1.91	1.80	2.37	2.48	2.47	2.34
10	2.12	2.16	2.03	1.98	2.52	2.58	2.58	2.54
11	2.17	2.18	2.04	1.95				
12	2.33	2.33	2.33	2.10	$\bar{x}$	2.27	2.37	2.34
13	2.37	2.58	2.55	2.52	s	0.17	0.16	0.28
14	2.48	2.58	2.52	2.26				
15	2.29	2.03	2.03	2.05				
16	2.39	2.47	2.37	2.16				
17	2.37	2.57	2.54	2.30				
18	2.24	2.26	1.78	2.12				
19	2.34	2.34	2.48	2.15				
20	2.21	2.20	2.03	1.92				
$\bar{x}$	2.30	2.33	2.28	2.17				
s	0.16	0.24	0.26	0.23				

Gruppe 1

Tabelle 3

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Angaben in U/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
1	1638.66	1659.97	1497.24	1598.33	1719.59	1674.44	1551.74	1751.65
2	1998.91	1879.18	1782.37	1962.15	1899.51	1779.18	1578.29	1889.19
3	1975.83	1937.57	1962.15	1994.95	2031.11	2010.69	2000.12	2050.04
4	2042.11	1870.16	1818.62	1960.12	2110.69	2020.81	2000.57	2101.67
5	2010.69	1918.62	1901.56	1950.03	2586.30	2506.03	2450.61	2520.52
6	2374.61	2303.74	2071.34	2152.21	2208.51	2202.65	2241.25	2256.87
7	1891.39	1736.48	1662.44	1795.94	2876.91	2797.62	2766.27	2779.89
8	3381.93	3377.40	3036.42	3729.43	1926.59	1881.27	1798.22	1899.33
9	1979.49	1881.27	1862.44	1699.42	1992.47	1847.68	1757.78	1999.42
10	1961.04	1887.21	1827.36	1930.82	3968.27	3710.01	3660.54	3807.80
11	1907.01	1928.72	1904.21	1908.51				
12	3385.51	3375.40	3334.18	3301.37	2332.00	2243.04	2180.54	2305.61
13	1979.00	1932.90	1951.83	2034.18	669.62	619.98	646.19	612.47
14	3563.73	3488.89	3325.66	3325.77				
15	1446.59	1446.59	1242.57	1223.00				
16	2667.77	2606.22	2420.42	2501.67				
17	1906.22	1950.03	1940.11	1933.38				
18	1900.50	1804.64	1721.54	1824.45				
19	2436.18	2417.84	2437.27	2433.99				
20	3630.31	2611.48	2618.02	3632.79				
$\bar{x}$	2303.87	2200.72	2115.89	2244.63				
s	662.65	599.06	574.51	700.63				

3.3.1.2. Gruppe 2 (s.Tab. 4-6)

Die Kalzium-Blutspiegel der 4 Wochen alten Küken lagen 2.74 ± 0.19 bzw. 2.76 ± 0.10 mmol/l etwas höher als in Gruppe 1. Die Behandlung mit 1.5 ml Schilddrüsenkulturmedium (nach 24stündiger Kultur) verursachte ebenfalls keine signifikante Änderung der Ca-Blutspiegel (s.Tab. 4). Es ließ sich dieselbe Tendenz (nicht signifikanter Anstieg bei Versuchstieren sofort nach Injektion und leichter Abfall bei Versuchs- und Kontrolltieren 24 Stunden p.inj.) feststellen. Auch die Individualwerte folgen der Tendenz.

Der P-Blutspiegel hatte dieselbe Größenordnung wie in Gruppe 1. Durch die Behandlung mit Schilddrüsenkulturmedium konnte wiederum keine signifikante Blutspiegeländerung bewirkt werden. Die P-Blutspiegel der Versuchstiere sinken nach 1 Stunde leicht ab, steigen aber bei den Kontrolltieren. Die P-Blutspiegel der Versuchstiere steigen nach 3 Stunden an, liegen aber niedriger als die der Kontrolltiere und sinken nach 24 Stunden leicht unter den Ausgangswert.

Die Plasmaaktivität der AP vor Versuchsbeginn lag in dieser Gruppe mit 2526.80 ± 835.04 bzw. 2711.81 ± 863.73 U/l etwas höher als in Gruppe 1. Der Verlauf der Individualwerte gleicht sich in dieser Gruppe mit wenigen Ausnahmen den Tendenzen der Mittelwerte an. Doch kommt ein von der Gruppe kurzfristig abweichender Verlauf der AP-Aktivität in gleicher Form sowohl bei Versuchstieren (z.B. Nr. 2 zwischen 1. und 3. Stunde) als auch bei Kontrolltieren (z.B. Nr. 2 zwischen 1. und 3. Stunde) vor.

Gruppe 2

Tabelle 4

Kalziumspiegel im Blutplasma von vier Wochen alten Küken
(mit 1.5 ml Schilddrüsenkulturflüssigkeit s.c. injiziert,
Medium 24 Stunden).

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.
1	2.99	3.20	2.63	2.61	2.86	2.60	2.38	2.52
2	2.87	2.71	2.63	2.73	3.01	2.91	2.60	2.74
3	2.91	2.90	2.84	2.83	2.58	2.64	2.37	2.64
4	2.85	2.94	2.45	2.56	2.58	2.65	2.66	2.68
5	2.71	2.90	2.55	2.58	2.57	2.63	2.58	2.64
6	2.83	2.96	2.62	2.62	2.82	2.69	2.65	2.58
7	3.23	3.45	2.79	2.97	2.74	2.72	2.63	2.73
8	2.50	2.70	2.28	2.44	3.14	3.29	2.68	2.74
9	2.50	2.63	2.46	2.43	2.61	2.65	2.38	2.58
10	2.52	2.79	2.51	2.56	2.72	2.72	2.48	2.56
11	2.56	2.67	2.50	2.61				
12	2.64	2.62	2.54	2.64	$\bar{x}$	2.76	2.75	2.54
13	2.70	2.70	2.61	2.85	s	0.20	0.21	0.13
14	2.59	2.49	2.47	2.49				
15	2.77	2.76	2.79	2.71				
16	2.64	2.74	2.59	2.57				
17	2.57	2.57	2.62	2.55				
18	2.93	2.96	2.79	2.84				
19	2.82	2.79	2.79	2.97				
20	2.67	2.67	2.63	2.64				
$\bar{x}$	2.74	2.81	2.60	2.66				
s	0.19	0.22	0.14	0.16				

Gruppe 2Tabelle 5

Phosphorspiegel

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.
1	2.16	1.84	2.22	1.99	2.09	2.10	2.17	1.85
2	2.28	2.15	2.26	2.28	2.37	2.45	2.48	2.26
3	2.22	2.15	2.28	2.23	2.00	2.08	2.14	1.84
4	2.37	2.61	2.64	2.43	1.83	2.01	2.05	1.82
5	2.12	2.05	2.19	2.16	2.50	2.27	2.69	2.70
6	2.21	2.18	2.33	2.31	2.01	2.17	2.25	2.17
7	2.42	2.10	2.40	2.37	2.13	2.17	2.30	2.20
8	2.29	2.08	2.36	2.36	2.06	2.21	2.27	2.22
9	2.24	2.23	2.34	2.01	2.17	2.33	2.37	2.33
10	2.24	2.14	2.31	2.23	2.45	2.78	2.58	2.39
11	2.14	2.12	2.31	2.36				
12	2.10	2.05	2.24	1.98	$\bar{x}$ 2.16	2.26	2.33	2.18
13	1.94	2.11	2.13	2.01	s 0.22	0.22	0.20	0.28
14	2.00	2.14	2.22	2.01				
15	2.23	2.20	2.40	2.28				
16	2.23	2.11	2.24	1.95				
17	2.45	2.39	2.15	2.01				
18	2.33	2.49	2.49	2.36				
19	2.26	2.20	2.27	2.05				
20	1.86	2.06	2.28	1.88				
$\bar{x}$	2.21	2.17	2.30	2.16				
s	0.15	0.17	0.12	0.18				

Gruppe 2

Tabelle 6

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Angaben in U/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.
1	1880.27	1851.33	1725.37	1784.93	2397.42	2260.72	2217.14	2231.61
2	3370.82	3325.30	3366.30	3219.32	1819.62	1712.36	1813.76	1767.99
3	1968.38	1851.33	1810.16	1898.31	2865.90	2755.16	2746.51	2668.78
4	1972.05	1938.47	1898.32	1840.93	1715.48	1687.11	1670.16	1688.20
5	2008.12	1815.32	1739.84	1719.62	2345.29	2231.91	2167.19	2101.19
6	3396.62	3245.29	3186.51	3112.48	3558.37	3458.66	3334.87	3308.12
7	2939.64	2698.31	2674.53	2596.23	4640.03	4690.57	4617.63	4614.36
8	1665.80	1617.44	1595.94	1522.49	2943.90	2814.66	2769.87	2750.85
9	2322.59	2284.03	2123.00	2184.53	2365.51	2325.86	2284.63	2021.80
10	2049.65	2036.57	1981.36	1916.35	2466.59	2314.60	2273.43	2225.07
11	1758.97	1632.57	1635.66	1673.73				
12	2239.83	2234.09	2102.67	2100.13	$\bar{x}$ 2711.81	2625.16	2589.52	2537.80
13	1970.95	1954.60	1910.60	1800.33	s 863.73	894.43	861.71	877.55
14	4452.73	4488.40	4478.28	4466.42				
15	1799.40	1607.33	1565.80	1658.97				
16	3335.97	3234.88	3154.01	3032.70				
17	3193.65	3125.86	3068.78	3021.80				
18	2173.87	2198.01	2002.37	2000.45				
19	1930.82	1920.71	1617.44	1601.55				
20	4105.82	4024.17	4088.09	4009.70				
$\bar{x}$	2526.80	2454.20	2386.25	2358.05				
s	835.04	841.45	875.88	846.34				

3.3.1.3. Gruppe 3 (s.Tab. 7-9)

Die Behandlung von vier Wochen alten Küken mit 1 ml Schilddrüsenkulturmedium nach 48 Stunden Kultur brachte im Prinzip dieselben Ergebnisse wie die der Gruppen 1 und 2. Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen des Ca-Blutspiegels, der in Kontroll- und Behandlungsgruppe einheitlich reagierte. Auch die individuellen Meßwerte paßten sich gut der allgemeinen Tendenz an. Auch beim P-Blutspiegel zeigten sich keine signifikanten Abweichungen der Versuchstiere von den Kontrollen. Das gilt auch für die individuellen Meßwerte.

Bei dieser Gruppe war die AP durch stark abweichende Individualwerte und folglich hohe Standardabweichungen charakterisiert. Durch die Behandlung gab es keine signifikanten Abweichungen von den Kontrollen. Die individuellen Meßwerte paßten sich der allgemeinen Tendenz an. Starke individuelle Schwankungen innerhalb der Meßreihe traten bei Kontroll- und Versuchstieren nur vereinzelt auf, z.B. Versuchstier Nr. 12 und Nr. 10 der Kontrolle.

Gruppe 3

Tabelle 7

Kalziumspiegel im Blutplasma von vier Wochen alten Küken
(mit 1 ml Schilddrüsenkulturflüssigkeit s.c. injiziert,
Medium 48 Stunden).

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
1	2.90	2.74	2.32	2.47	2.45	2.61	2.61	2.61
2	2.88	3.45	2.81	2.81	2.55	2.87	2.50	2.34
3	2.87	2.97	2.54	2.59	2.79	2.51	2.69	2.56
4	2.68	2.87	2.43	2.40	2.57	2.57	2.31	2.60
5	2.86	2.98	2.57	2.61	2.55	2.61	2.60	2.44
6	3.20	3.20	2.59	2.53	2.54	3.04	2.33	2.30
7	2.75	2.96	2.63	2.36	2.89	2.94	2.68	2.74
8	2.56	2.40	2.01	2.13	3.04	3.32	2.72	2.55
9	2.66	2.65	2.58	2.59	2.55	2.62	2.61	2.57
10	2.54	2.63	2.26	2.25	2.55	2.62	2.40	2.40
11	2.46	2.62	2.21	2.43				
12	2.53	2.66	2.26	2.28	$\bar{x}$	2.65	2.77	2.55
13	2.89	2.95	2.82	2.90	s	0.19	0.26	0.15
14	2.57	2.89	2.70	2.81				0.14
15	2.60	2.65	2.47	2.60				
16	2.27	2.44	2.55	2.38				
17	2.45	2.58	2.61	2.58				
18	2.41	2.72	2.63	2.68				
19	2.58	2.64	2.51	2.59				
20	2.33	2.62	2.49	2.57				
$\bar{x}$	2.65	2.78	2.50	2.53				
s	0.23	0.25	0.20	0.20				

Gruppe 3

Tabelle 8

Phosphorspiegel
im Blutplasma

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
1	1.93	2.19	1.79	2.17	2.30	2.44	2.15	2.17
2	1.96	2.17	1.94	2.10	2.07	2.14	1.79	2.04
3	2.20	2.28	1.69	1.69	2.05	2.08	1.87	1.98
4	2.20	2.35	2.12	2.15	2.30	2.36	2.27	2.00
5	2.49	2.19	1.98	2.10	2.20	2.22	2.28	2.11
6	2.13	2.29	2.04	2.07	1.98	2.45	2.05	2.05
7	2.26	2.31	2.38	2.11	2.36	2.51	2.22	2.23
8	1.92	2.04	2.00	2.14	2.13	2.21	2.17	2.18
9	2.11	2.11	2.31	2.12	2.10	2.15	2.26	2.11
10	2.02	2.29	2.18	2.24	2.37	2.43	2.23	2.56
11	1.82	1.88	2.04	1.67				
12	2.11	2.16	2.31	2.17	$\bar{x}$	2.19	2.30	2.14
13	1.90	1.98	1.96	1.98	s	0.14	0.16	0.18
14	1.67	2.07	1.87	1.85				
15	2.22	2.27	2.08	2.14				
16	2.26	2.40	2.26	2.40				
17	2.49	2.33	2.20	1.95				
18	2.49	2.54	2.42	2.53				
19	2.78	2.28	2.26	2.40				
20	2.42	2.48	2.31	2.37				
$\bar{x}$	2.17	2.23	2.11	2.12				
s	0.27	0.16	0.20	0.22				

Gruppe 3Tabelle 9

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Angaben in U/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
1	1667.99	2022.81	1640.69	2326.08	1707.41	2162.31	1540.61	1440.53
2	3951.61	3478.51	3314.74	3214.66	3799.97	3769.65	3566.46	3678.67
3	1434.47	1434.47	1231.28	1113.00	2041.01	2022.81	2001.58	1859.05
4	2677.87	2608.12	2432.23	2113.79	2022.81	2031.10	2010.68	2113.79
5	1607.33	1962.16	1449.63	1343.49	2059.20	1962.16	2486.81	2313.95
6	1910.60	1816.59	1731.67	1524.54	2859.84	2192.64	2547.47	2608.12
7	2326.08	3405.72	2426.16	2122.89	3505.81	3041.80	3320.81	3220.73
8	3842.43	3023.60	3630.14	3144.91	1577.00	1546.68	1346.52	1455.70
9	2183.54	1880.27	2153.22	1940.93	2341.24	2183.54	2080.43	1880.27
10	1810.52	2010.68	2031.91	2131.99	1728.64	2623.29	1561.84	1461.76
11	2335.18	2356.41	2608.12	2183.54				
12	5762.13	3881.86	5710.57	3790.88	$\bar{x}$ 2364.29	2353.60	2246.32	2203.26
13	1889.37	1677.08	1919.70	1616.43	s 773.15	637.77	742.74	768.08
14	2101.66	2001.58	2071.33	1737.74				
15	1446.60	2001.58	1419.30	2101.66				
16	3730.22	3254.09	3102.45	3002.37				
17	1213.08	1213.08	1009.89	1000.79				
18	2456.49	2404.93	2210.84	1955.64				
19	1404.14	1740.77	1231.28	1122.10				
20	2677.87	2608.12	2532.30	2241.17				
$\bar{x}$	2421.46	2339.12	2292.87	2086.43				
s	1126.45	733.24	1070.16	744.70				

3.3.1.4. Gruppe 4 (s.Tab. 10-12)

Die Ca-Blutspiegel der mit 1,5 ml eines Schilddrüsenkulturmediums (nach 48 Stunden Kultur) behandelten vier Wochen alten Hühnerküken zeigten keine signifikanten Änderungen gegenüber den Kontrollen. Die leicht steigende Tendenz der Werte innerhalb des Untersuchungszeitraumes war auch bei den Kontrollen nachweisbar. Die individuellen Meßwerte folgten in der gleichen Richtung.

Ähnlich den anderen Ergebnissen mit vier Wochen alten Küken gab es auch bei den P-Blutspiegeln nach einem kurzen Abfall nach einer Stunde eine nicht signifikante Erhöhung der Werte nach drei und 24 Stunden. Bei den Versuchstieren zeigte sich 3 Stunden p.inj. die stärkste individuelle Reaktion, wie z.B. bei Nr. 12 und Nr. 19, bei denen der P-Blutspiegel von 2.37 auf 2.55 bzw. 2.17 auf 2.47 mmol/l anstieg. Aber auch bei den Kontrollen ließen sich solche individuelle Unterschiede feststellen (s.Tier 6 und 10, Tabelle 11). Es dürfte sich daher nicht um eine spezifische Reaktion auf die Schilddrüsenkulturflüssigkeit gehandelt haben.

Die Plasmawerte der AP zeigten nach der Behandlung abfallende Werte, die jedoch gegenüber den Kontrollen nicht signifikant waren. Besonders 1 Stunde nach Behandlung zeigten entgegen der allgemeinen Tendenz einige Tiere einen Anstieg der AP-Werte im Plasma (z.B. Nr. 9 von 2204.77 auf 3063.03 U/l). Da dies auch bei den Kontrollen nachweisbar war, dürfte es sich wiederum um eine unspezifische Reaktion gehandelt haben.

Gruppe 4

Tabelle 10

Kalziumspiegel im Blutplasma von vier Wochen alten Küken
(mit 1.5 ml Schilddrüsenkulturflüssigkeit s.c. injiziert,
Medium 48 Stunden).

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.
1	2.30	2.54	2.59	2.49	2.25	2.29	2.38	2.22
2	2.56	2.57	2.62	2.49	2.38	2.56	2.59	2.39
3	2.33	2.60	2.65	2.53	2.35	2.38	2.51	2.50
4	2.37	2.50	2.53	2.53	2.57	2.59	2.60	2.70
5	2.25	2.36	2.41	2.39	2.50	2.54	2.59	2.47
6	2.52	2.52	2.57	2.43	2.63	2.81	2.83	2.64
7	2.55	2.79	2.83	2.73	2.60	2.63	2.72	2.71
8	2.81	2.82	2.87	2.73	2.82	2.84	2.59	2.75
9	2.58	2.85	2.90	2.78	2.52	2.78	2.79	2.72
10	2.62	2.75	2.76	2.78	2.42	2.56	2.83	2.53
11	2.50	2.62	2.66	2.64				
12	2.77	2.77	2.82	2.68	$\bar{x}$	2.50	2.60	2.64
13	2.35	2.56	2.64	2.54	s	0.16	0.18	0.15
14	2.61	2.62	2.67	2.54				
15	2.38	2.65	2.70	2.60				
16	2.42	2.55	2.55	2.58				
17	2.30	2.41	2.46	2.48				
18	2.57	2.57	2.62	2.44				
19	2.60	2.84	2.89	2.58				
20	2.81	2.87	2.92	2.80				
$\bar{x}$	2.51	2.64	2.68	2.59				
s	0.17	0.15	0.15	0.13				

Gruppe 4

Tabelle 11

Phosphorspiegel
im Blutplasma

Angaben in mmol/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.
1	2.40	2.18	2.41	2.44	2.19	2.05	2.10	2.55
2	2.37	2.20	2.26	2.48	2.39	2.20	2.50	2.52
3	2.39	2.18	2.29	2.41	2.04	2.12	1.89	2.09
4	2.31	2.10	2.26	2.29	2.52	2.27	2.39	2.45
5	1.96	2.14	2.09	2.18	2.11	2.04	1.97	2.39
6	2.23	2.11	2.33	2.51	2.22	2.25	2.35	2.30
7	2.26	1.97	2.06	2.30	2.33	2.05	2.50	2.36
8	2.07	1.97	2.25	2.10	2.22	2.17	2.17	2.26
9	2.11	2.20	2.07	2.69	2.04	2.20	2.41	2.48
10	2.20	2.11	2.39	2.30	2.30	2.54	2.50	2.31
11	2.33	2.20	2.20	2.36				
12	2.37	2.27	2.55	2.07	$\bar{x}$ 2.24	2.19	2.28	2.37
13	2.16	2.14	2.28	2.36	s 0.15	0.15	0.23	0.14
14	1.96	1.88	2.15	1.98				
15	2.34	2.07	2.15	1.82				
16	1.95	2.14	2.00	2.08				
17	2.19	2.00	2.05	2.40				
18	2.33	2.24	2.45	2.48				
19	2.17	2.30	2.47	2.20				
20	2.23	2.43	2.35	2.48				
$\bar{x}$	2.22	2.14	2.25	2.30				
s	0.15	0.13	0.16	0.21				

Gruppe 4

Tabelle 12

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Angaben in U/l

Nr.	VERSUCHSTIERE				KONTROLLTIERE			
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.
1	2131.99	1768.06	2083.46	2122.89	1980.35	1628.56	1698.31	1546.68
2	1628.56	1749.87	1598.23	1971.26	4579.38	3721.12	3608.91	3760.55
3	2586.88	2404.93	1950.03	1950.03	2304.85	2820.41	2456.49	2447.39
4	1364.72	1525.48	1283.83	1243.41	2508.04	2690.00	2174.45	2417.06
5	2153.22	1880.27	1840.85	1828.72	1628.56	2404.93	1901.50	2041.01
6	2022.81	1828.72	1962.16	2101.60	1507.25	1537.58	1364.72	1343.49
7	2359.44	2304.85	2162.32	2083.46	1555.78	1567.91	1607.33	1667.99
8	2295.75	2547.47	1971.26	2274.53	1416.27	1495.12	1149.39	1294.96
9	2204.77	3063.03	2577.80	2759.76	1919.70	1677.08	1789.29	1840.85
10	1928.80	1313.16	1304.06	1243.41	2890.16	2881.07	2547.47	3163.11
11	1728.64	1546.68	1416.27	1476.92				
12	1849.95	1871.18	1628.56	1707.41	$\bar{x}$ 2229.03	2242.38	2029.79	2152.31
13	1849.95	1546.68	1446.60	1495.12	s 954.39	771.86	710.61	807.28
14	1464.79	1364.72	1191.85	1061.45				
15	1819.62	1677.08	1516.35	1546.68				
16	2932.62	2253.30	2071.33	2274.53				
17	1646.76	1364.72	1364.72	1252.51				
18	2326.08	1364.72	2386.73	2386.73				
19	3942.51	2335.18	3669.57	3063.03				
20	2972.25	2153.22	2041.01	2850.74				
$\bar{x}$	2160.51	1893.17	1873.35	1934.71				
s	604.06	473.39	573.74	567.32				

3.3.2. Versuch 2 (Tab. 13-15)

Nach Behandlung von 10 Tage alten Hühnerküken mit 0,5 ml eines Schilddrüsenkulturmediums nach 24 Stunden Kulturzeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der untersuchten Blutparameter.

Bei den Kontrolltieren lag der Mittelwert für ca. 1 Stunde nach Placebo-Injektion mit 2.47 ± 0.14 mmol/l im Normbereich. Die behandelten Küken wiesen 1 Stunde p.inj. einen Wert von 2.52 ± 0.15 mmol/l auf.

Im Gegensatz zum Ca-Spiegel sank der P-Plasmawert der Versuchsküken aber nicht signifikant ab. Der Normwert 1 Stunde nach Injektion betrug 2.37 ± 0.15 mmol/l, der Wert der Versuchstiere 2.30 ± 0.16 mmol/l.

Die AP-Werte der behandelten Gruppe sanken 1 Stunde p.inj. nicht signifikant ab. Die Kontrollwerte lagen bei 3085.16 ± 636.31 U/l.

Literaturangaben für 10 Tage alte Leghornküken fanden sich lediglich bei TANABE & WILCOX (1960), die genetisch bedingte Unterschiede feststellten. 589.4 ± 77.2 U/l werden bei der stärker aktiven Linie festgestellt. Die Einheit wird von den Autoren als Freisetzung von para-Nitrophenylphosphat in mmol/l serum/h definiert. Eine Umrechnung in die eigene Methodik ist nicht ohne weiteres möglich.

BELL (1960) stellte fest, daß 5-6 Wochen alte Leghornküken etwa 5-10 mal so hohe Werte wie erwachsene Hühner aufweisen. Nach den Untersuchungen von BARON (1980) werden bei 16 Wochen alten Leghornhähnen 876.67 ± 255.54 U/l gemessen. Unterstellt man in diesem Alter einen Abschluß des Längenwachstums und berechnet nach BELL (1960) einen fünffachen Wert für kleinere Küken, so läge der festgestellte Mittelwert von 3085.16 ± 636.31 U/l im Bereich der Norm. Der Abfall der Plasmawerte auf einen Mittelwert von 2737.50 ± 721.11 U/l ist nach Student-t-test nicht signifikant.

Versuch 2

Tabelle 13

Kalziumspiegel im Blutplasma von 10 Tagen alten Küken
(0.5 ml s.c. Schilddrüsenkulturmedium injiziert,
Medium 24 Stunden).

Angaben in mmol/l

VERSUCHSTIERE			
Nr.	1 h p.i.	Nr.	1 h p.i.
1	2.72	19	2.49
2	2.62	20	2.50
3	2.47	21	2.42
4	2.88	22	2.57
5	2.67	23	2.07
6	2.70	24	2.63
7	2.37	25	2.57
8	2.73	26	2.50
9	2.48	27	2.68
10	2.48	28	2.38
11	2.43	29	2.69
12	2.30	30	2.61
13	2.45	31	2.43
14	2.43	32	2.48
15	2.50	33	2.62
16	2.38	34	2.48
17	2.62	35	2.42
18	2.48	36	2.64

KONTROLLTIERE			
Nr.	1 h p.i.	Nr.	1 h p.i.
1	2.45	18	2.51
2	2.48	19	2.40
3	2.26	20	2.53
4	2.60	21	2.49
5	2.37	22	2.57
6	2.52	23	2.39
7	2.68	24	2.55
8	2.71	25	2.44
9	2.77	26	2.61
10	2.37	27	2.41
11	2.35	28	2.55
12	2.33	29	2.48
13	2.19	30	2.45
14	2.20	31	2.51
15	2.42	32	2.67
16	2.29	33	2.62
17	2.30	34	2.63

$\bar{x}$ 2.52

s 0.15

$\bar{x}$ 2.47

s 0.14

Differenz nicht signifikant

Versuch 2

Tabelle 14

Phosphorspiegel im Blutplasma von 10 Tagen alten Küken.

Angaben in mmol/l

VERSUCHSTIERE			
Nr.	l h p.i.	Nr.	l h p.i.
1	2.48	19	2.26
2	2.34	20	2.26
3	2.19	21	2.13
4	2.57	22	2.36
5	2.57	23	1.90
6	2.54	24	2.54
7	2.10	25	2.36
8	2.51	26	2.30
9	2.20	27	2.51
10	2.20	28	2.02
11	2.31	29	2.55
12	2.17	30	2.37
13	2.34	31	2.22
14	2.16	32	2.26
15	2.30	33	2.37
16	2.11	34	2.25
17	2.36	35	2.10
18	2.25	36	2.40

$\bar{x}$ 2.30

s 0.16

KONTROLLTIERE			
Nr.	l h p.i.	Nr.	l h p.i.
1	2.34	18	2.40
2	2.40	19	2.26
3	2.13	20	2.49
4	2.57	21	2.42
5	2.25	22	2.42
6	2.42	23	2.25
7	2.58	24	2.48
8	2.57	25	2.33
9	2.58	26	2.55
10	2.20	27	2.30
11	2.22	28	2.43
12	2.23	29	2.37
13	2.02	30	2.37
14	2.11	31	2.46
15	2.28	32	2.57
16	2.22	33	2.55
17	2.22	34	2.56

$\bar{x}$ 2.37

s 0.15

Differenz nicht signifikant.

Versuch 2

Tabelle 15

Aktivität der alkalischen Phosphatase

Angaben in U/l

VERSUCHSTIERE			
Nr.	1 h p.i.	Nr.	1 h p.i.
1	3599,81	19	2586,89
2	2659,68	20	2526,24
3	2326,08	21	1901,50
4	3690,80	22	2599,02
5	3517,93	23	3387,53
6	3508,83	24	3184,33
7	1818,62	25	2556,57
8	3314,74	26	2920,49
9	2235,10	27	4588,48
10	2417,06	28	1849,94
11	2326,08	29	4740,11
12	1667,99	30	2635,42
13	2435,26	31	2365,51
14	1992,48	32	2477,72
15	2920,49	33	2729,43
16	1810,52	34	3002,37
17	2638,44	35	1889,73
18	3002,37	36	2726,40

$\bar{x}$ 2737,50

s 721,11

KONTROLLTIERE			
Nr.	1 h p.i.	Nr.	1 h p.i.
	3205,56	19	2820,41
	3587,68	20	3284,41
3	2341,24	21	3216,24
4	2820,41	22	3187,37
5	4336,76	23	3630,14
6	2538,37	24	3387,53
7	2708,20	25	3396,62
8	2374,60	26	4125,26
9	2071,33		
10	2295,75		
11	2677,87		
12	2456,49		
13	2447,39		
14	3760,55		
15	2304,85		
16	3769,65		
17	3639,24		
18	3830,30		

$\bar{x}$ 3085,16

s 636,31

Differenz nicht signifikant.

Gesamtmittelwerte für Kalzium, Phosphor und alkalische Phosphatase

n	Kalzium(Ca) mmol/l				Phosphor(P) mmol/l				Alkalische Phosphatase U/l						
	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.	vor inj.	1 h p.i.	3 h p.i.	24 h p.i.	48 h p.i.
20 M 1 AD V	2.47	n.d.	2.53	2.41	2.39	2.30	n.d.	2.33	2.28	2.17	2303.87	n.d.	2200.72	2115.89	2244.63
20 M 1 D K	2.48		2.45	2.37	2.37	2.27		2.37	2.34	2.20	2332.00		2243.04	2180.54	2305.63
10 M 1	x		x	x	x	x		x	x	x	x		x	x	x
20 M 1 AC V	2.74	2.81	2.60	2.66	n.d.	2.21	2.17	2.30	2.16	n.d.	2526.80	2454.20	2386.25	2358.05	n.d.
10 M 1 C K	2.76	2.75	2.54	2.64		2.16	2.26	2.33	2.18		2711.81	2625.16	2589.52	2537.80	
20 M 1 BD V	2.65	n.d.	2.78	2.50	2.53	2.17	n.d.	2.23	2.11	2.12	2421.46	n.d.	2339.12	2292.87	2086.43
10 M 1 D K	2.65		2.77	2.55	2.51	2.19		2.30	2.14	2.14	2364.29		2353.60	2246.32	2203.26
20 M 1 BC V	2.51	2.64	2.68	2.59	n.d.	2.22	2.14	2.25	2.30	n.d.	2160.51	1893.17	1873.35	1934.71	n.d.
10 M 1 C K	2.50	2.60	2.64	2.56		2.24	2.19	2.28	2.37		2229.03	2242.38	2029.79	2152.31	
36 M 2 AH V	2.52				2.30	x	x	x	x		x	x	x	x	
34 M 2 H K	2.47				2.37										
	x				x										
Kalzium mmol/l				Phosphor mmol/l				Alkalische Phosphatase U/l							
1 h p.i.				1 h p.i.				1 h p.i.							
2.52				2.30				2737.50							
2.47				2.37				3085.16							
x				x				x							

1 = 4 Wochen

2 = 10 Tage

A = Schilddrüsenkultur 24 h

B = Schilddrüsenkultur 48 h

D = 1 ml s.c. injiziert

C = 1.5 ml s.c. injiziert

H = 0.5 ml s.c. injiziert

x = Differenz nicht signifikant

M = Gruppen-Mittelwert

n = Anzahl der Tiere pro Gruppe

V = Versuchstiere

K = Kontrolltiere

4. DISKUSSION

Der von FEINBLATT et al. (1976) beschriebene Stimulator für die in vitro Knochenresorption, der in die Schilddrüsenkulturflüssigkeit von 20 Tage bebrüteten Hühnerembryoschilddrüsen sezerniert wurde, bewirkt in den eigenen in vivo-Untersuchungen von Hühnerküken im Alter von vier Wochen eine histologische Aktivierung der Parathyreoidea. Doch werden weder der Ca- und der P-Blutspiegel, noch die Aktivität der AP eine, drei, vierundzwanzig bzw. achtundvierzig Stunden nach s.c. Injektion der Schilddrüsenkulturflüssigkeit (nach 24 bzw. 48 Stunden Kulturdauer) signifikant verändert. Nach einer Stunde sind die Durchschnittswerte der Ca-plasmaspiegel nicht signifikant erhöht und die P-plasmaspiegel erniedrigt. Verfolgt man die individuellen Meßwerte, so ist dieser Trend bei Einzeltieren abweichend. Dies gilt aber auch für die Kontrolltiere. Im Schilddrüsenkulturmedium könnte daher eine Substanz enthalten sein, die individuell unterschiedliche Reaktionen veranlaßt. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, daß es sich dabei um Substanzen aus dem Nährmedium für die Schilddrüsenkultur handelt, da die Reaktionen bei Versuchstieren und Kontrolltieren ähnlich ablaufen. Die variable Wirkung der Organkulturflüssigkeit in vivo kann verschiedene Gründe haben.

Aus der Sicht der eigenen Arbeit lassen sich folgende Faktoren anführen:

- 1) Die histologischen Kontrolluntersuchungen der Embryonenschilddrüsen haben gezeigt, daß es auch unter Lupenkontrolle nicht möglich war, die Nebenschilddrüse stets vollständig zu entfernen, da beide Gewebe beim Embryo stark ineinander verwachsen sind. Die parathyreoidalen Zellanteile im extirpierten Schilddrüsenengewebe weisen - soweit vorhanden - histologische Anzeichen von Aktivität auf, die sich nach 24stündiger Kultur nicht verändert. Nach 48stündiger Kultur konnte die Parathyreoidea

der Embryonen nicht beurteilt werden. Das embryonale Schilddrüsengewebe behält sein aktives Aussehen nach 24stündiger Kultur unverändert bei. Nach 48stündiger Kultur ist der Kolloidanteil der Schilddrüse teilweise verschwunden und es bestehen bereits Zeichen eines beginnenden Gewebeuntergangs. Die Embryoschilddrüsen waren nach 72 und 96 Stunden Kultur so stark verändert, daß von einer Verwendung des Mediums abgesehen wurde.

Es ist nicht auszuschließen, daß auch bei den Untersuchungen von FEINBLATT et al. (1976) Gewebe der embryonalen Parathyreoidea in unterschiedlichen Mengen mit in die Kultur gekommen ist. Über eine histologische Kontrolle wird in der erwähnten Arbeit nicht berichtet. Die Stimulierung der Knochenresorption in vitro könnte daher durch Parathormon verursacht worden sein. Die beschriebenen Eigenschaften des Stimulators (Synergismus bei Verwendung von Dijodtyrosin, T_3 , Prostaglandin E_1 oder E_2 anstelle des Stimulators) sprechen nicht dagegen.

- 2) Das Ausbleiben einer signifikanten Wirkung in vivo kann entweder durch eine zu geringe Konzentration des vermuteten Stimulators in der Kulturflüssigkeit bedingt sein, und/oder durch im Gegensatz zum in vitro-Test zu schnellen Abbau im lebenden Organismus.
- 3) Nach SIMKISS (1975) hat Parathormon bei Säugetieren eine Halbwertszeit von 10-20 Minuten. Werte für den Vogel sind nicht bekannt. Da das Nebenschilddrüsensystem beim Haushuhn nach CANDLICH & TAYLOR (1970) innerhalb von 7-8 Minuten eine Reaktion veranlassen kann, die Halbwertszeit jedoch nur ca. 10-20 Minuten beträgt, kann eine Stunde p.inj. eine etwaige Wirkung schon wieder im Abklingen gewesen sein. Bei Einzeltieren mit signifikant höheren Ca-Blutspiegeln bzw. niedrigen P-Blutwerten (z.B. Tab. 10, Versuchstiere Nr. 3, 7, 15 und Tab. 4, Versuchstiere Nr. 1, 5, 7, 8, 10) ließe sich dann doch eine Reaktion postulieren, zumal bekannt

ist, daß die Schnelligkeit der Reaktion des Parathyreoidsystems genetisch bedingt ist. Dabei benötigt PTH im physiologischen Bereich zur Erhöhung des Plasmakalzium zunächst nicht unbedingt einen Abbau der Knochensubstanz (TALMAGE, 1969). Es bewirkt außerdem eine erhöhte renale Phosphatausscheidung, was Ursache der niedrigen P-Plasmawerte sein kann (CANDLICH, 1970).

Für eine Wirkung des Mediums unter Einschaltung der Parathyreoidea spricht das Aussehen der Nebenschilddrüse bei den Versuchstieren. Sie ist bei diesen in unterschiedlichem Maße aktiviert und hypertrophiert.

- 4) Die histologischen Untersuchungen der Schilddrüsen der Versuchstiere ergaben, daß im Gegensatz zur Parathyreoidea die Schilddrüsen wesentlich geringere Veränderungen aufweisen. Nur selten ist eine Kolloidentleerung und ein Follikelkollaps feststellbar. Es kamen auch ausgesprochene Ruheschilddrüsen vor. Die Reaktion der Schilddrüse ist bei den Versuchstieren gering und nicht nur in Bezug auf die Stärke, sondern auch bezüglich der Art der Veränderung uneinheitlich.
- 5) Eine schlüssige Erklärung für die Aktivierung der Parathyreoidea kann derzeit nicht gegeben werden. Es ist möglich, daß aus den Embryoschilddrüsenkulturen auch Parathormon in die Versuchstiere gelangte. Die Mengen haben aber nicht ausgereicht, um eine Rückkoppelungshemmung des Nebenschilddrüsenorgans auszulösen. Möglicherweise ist bei Einzeltieren eine Reaktion des Knochengewebes induziert worden. Im wesentlichen hat das inokulierte Medium wohl Schilddrüsenprodukte enthalten. FEINBLATT et al. (1976) verneinen auf Grund ihrer Untersuchungen das Vorhandensein von Schilddrüsen- und Parathyreoidhormon. Das inokulierte Embryokulturmedium bewirkte nur bei Einzeltieren eine Hemmung der Schilddrüsenaktivität. Dies spricht ebenfalls für das Fehlen einer generellen echten Schilddrü-

senhormonwirkung. Nachdem eine Wirkung von Embryoparathormon und von Schilddrüsenhormon unwahrscheinlich ist, spricht doch das histologische Bild für eine vom embryonalen Schilddrüsen Gewebe ausgehende Wirkung auf die Parathyreoidea. Die Art der Reaktion läßt sich nicht erklären. Die Beteiligung eines Prostaglandins erscheint möglich.

Nach CASTRO et al. (1975) wird durch einen Überschuß an Schilddrüsenhormon die Sensibilität des Knochens für Parathormon gesteigert. Es kommt zur erhöhten Mobilisierung der Knochenmineralien. Dies wäre primär eine nicht von der Parathyreoidea ausgehende Wirkung auf den Ca-Stoffwechsel, die dann aber hemmend auf die Nebenschilddrüsenfunktion wirken würde.

Zusammenfassend läßt sich eine Wirkung der Kulturflüssigkeit von Hühnerembryoschilddrüsenorgankulturen auf die Histomorphologie der Parathyreoidea von 4 Wochen alten Küken postulieren. Der Wirkungsmechanismus bleibt ungeklärt. Die Aktivierung der Parathyreoidea hatte keine signifikanten veränderten Stoffwechselleistungen zur Folge.

Es gibt keine Anzeichen dafür, daß die von FEINBLATT et al. (1976) nachgewiesene in vitro Wirkung der Embryoschilddrüsenkulturflüssigkeit in vivo unter den gewählten Versuchsbedingungen zu irgendwelchen Änderungen des Knochenstoffwechsels geführt hat.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Übersicht über neuere Kenntnisse der Steuerung des Kalziumstoffwechsels durch die Schilddrüse, durch die Parathyreoidea und das Ultimobranchiale Organ gegeben.

Es wurde versucht, die Ergebnisse der in vitro Versuche von FEINBLATT et al. (1976) über die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Embryoschilddrüsen Organüberstand durch in vivo Versuche mit 10 Tagen und 4 Wochen alten Küken zu überprüfen.

Die Ergebnisse zeigen nur eine histologische Aktivierung der Parathyreoidea der mit embryonalem Schilddrüsenüberstand injizierten Küken. Die geprüften Stoffwechselfparameter wie Ca-, P- und AP-spiegel im Blut änderten sich nicht signifikant. Die Ursachen hierfür werden diskutiert.

SUMMARY

A review of the recent literatures on the control of calcium metabolism through thyroid, parathyroid and ultimobranchial glands has been made.

It was tried to test out the results obtained by FEINBLATT et al. (1976) who studied in their in vitro experiments the effect of embryonated thyroid organ culture supernatant on the bone metabolism through an in vivo experiment on 10 days and 4 weeks old chicken.

The results showed only a histological activation of the parathyroid glands in chickens injected with the embryonated thyroid glands culture media. The examined metabolic parameter like Ca or P values and AP activity in the blood did not significantly change. The possible causes for this finding are discussed.



Abb. 1 Epithelkörperchen von Kontrolltieren, 4 Wochen alt
(511fache Vergrößerung, Haematoxylin-Eosin-Färbung)



Abb. 2 Epithelkörperchen von 4 Wochen alten Mäusen
nach Injektion von 1 ml Schilddrüsen-Extrakt-
flüssigkeit (511fache Vergrößerung, Haematoxylin-
Eosin-Färbung)



Abb. 3 Epithelkörperchen von 4 Wochen alten Küken
nach Injektion mit 1 ml Schilddrüsenkultur-
flüssigkeit (511fache Vergrößerung,
Hämatoxilin-Eosin-Färbung).

6. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, P. & JOWSEY, J. (1967)

Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism: An experimental study.
Endocrinol. 81, 735-740.

ADAMSON, L.F. & INGBAR, S.H. (1967 a)

Selective alteration by triiodothyronine of amino acid transport in embryonic bone.
Endocrinol. 81, 1362-1371.

ADAMSON, L.F. & INGBAR, S.H. (1967 b)

Some properties of the stimulatory effect of thyroid hormones on amino acid transport by embryonic chick bone.
Endocrinol. 81, 1372-1378.

AN SOO CHAN (1977)

Ultrastructure of the parathyroid glands in the chicks.
Acta anat. 97, 205-212.

BALABAN, M. & HILL, J. (1971)

Effects of thyroxine level and temperature manipulations upon the hatching of chick embryos (*Gallus domesticus*).
Dev. Psychobiol. 4, 17-35.

BARON, H.W. (1980)

Die Aktivitätsmessung einiger Enzyme im Blutplasma bzw. -serum verschiedener Vogelspezies.
Vet. Diss., München.

BATES, R.F.L., BRUCE, J. & CARE, A.D. (1969)

Measurement of calcitonin secretion rate in the goose.
J. Endocrinol. 45, xiv-xv.

BELANGER, L.F., BELANGER, C. & SEMBA, T. (1967)

Technical approaches leading to the concept of osteocytic osteolysis.
Clin. Orthop. 54, 187-196.

BELANGER, L.F. & COPP, D.H. (1972)

In "Calcium, Parathyroid hormone and The Calcitonins"
(Talmage, R.V. & Munson, P.L., Edt.), Excerpta Medica
Foundation, Amesterdam.
Seite 41-51.

BELL, D.J. (1960)

Tissue components of the domestic fowl. 4. Plasma-
alkaline-phosphatase activity.
Biochem.J. 75, 224-229.

BESTETTI, G., CANESE, M.G. & ROSSI, G.L. (1977)

The ultrastructure of the blood capillary endothelium
in the thyroid gland of the domestic fowl.
J.Submicr.Cytol. 9, 23-30.

BILEZIKIAN, J.P., LOEB, J.N. & GAMMON, D.E. (1980)

Induction of sustained hyperthyroidism and hypothyroidism
in the turkey: Physiological and biochemical observations.
Poult.Sci. 59, 628-634.

BLIVAISS, B.B. (1947)

Development of secondary sexual characters in
thyroidectomized brown Leghorn hens.
J.exp.Zool. 104, 267-310.

BOELKINS, J.N. & KENNY, A.D. (1973)

Plasma calcitonin levels in Japanese quail.
Endocrinol. 92, 1754-1760.

BOOKER, E.E. & STUINKIE, P.D. (1950)

Relationship of rate of thyroxine secretion to rate of
egg production in the domestic fowl.
Poult.Sci. 29, 240-243.

BRADWAY, W. (1929)

The morphogenesis of the thyroid follicles of the chick.
Anat.Rec. 42, 157-167.

BRAKE, J. & THAXTON, P. (1979)

Physiological changes in caged layers during a forced
molt. 1. Body temperature and selected blood parameters.
Poult.Sci. 58, 699-706.

BRAKE, J., THAXTON, P. & BENTON, E.H. (1979)

Physiological changes in caged layers during a forced molt. 3. Plasma thyroxine, plasma triiodothyronine, adrenal cholesterol, and total adrenal steroids ^{1,2,3,4}
Poult.Sci. 58, 1345-1350.

BRANDSTETTER, W.A., WATTERSON, R.L. & VENEZIANO, P. (1962)

Modified growth pattern of the musculus complexus (hatching muscle) of chick embryos following thiourea treatment or hypophysectomy by partial decapitation.
Anat.Rec. 142, 299-307.

BROWN, D.M., PEREY, D.Y.E., DENT, P.B. & GOOD, R.A. (1969)

Effect of chronic calcitonin deficiency on the skeleton of the chicken.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 130, 1001-1004.

CANDLISH, J.K. (1970)

The urinary excretion of calcium, hydroxyproline and uronic acid in the laying fowl after the administration of parathyroid extract.
Comp.Biochem.Physiol. 32, 703-707.

CANDLISH, J.K. & TAYLOR, T.G. (1970)

The response time of the parathyroid hormone in the laying fowl.
J.Endocrinol. 48, 143-144.

CASTRO, J.H., GENUTH, S.M. & KLEIN, L. (1975)

Comparative response to parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism.
Metabolism 24, 839-848.

CHAN, A.S., CIPERA, J.D. & BELANGER, L.F. (1969)

The ultimobranchial gland of the chick and its response to a high calcium diet.
Revue Can.Biol. 28, 19-31.

CHAUDHURI, S. & SADHU, D.P. (1961)

Thyroid activity at higher ambient temperatures.
Nature, London 192, 560-561.

CHEN, P.S. & BOSMANN, H.B. (1964)

Effect of vitamins D₂ and D₃ on serum calcium and phosphorus in rachitic chicks.
J.Nutrition 83, 133-139.

CHERTAN, A.G. & CIPERA, J.D. (1968)

Effects of parathyroidectomy and of administration of parathyroid hormone on serum calcium in immature chicks.
Poult.Sci. 47, 76-82.

CHIASSON, R.B. & COMBEST, W.L. (1979)

The effect of propylthiouracil, and temperature on avian thyroid activity.
Life Sciences, Oxford, 25, 1551-1555.

CLARK, N.B. & SIMKISS, K. (1980)

Time, targets and triggers: A study of calcium regulation in the bird. In "Avian Endocrinology" (Epple, A. & Asteton, M. Edt.), Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney and San Francisco.
Seite 191-224.

COPP, D.H. (1969)

Parathormone, calcitonin and calcium haemostasis: in mineral metabolism.
J.Endocrinol. 43, 137-161.

COPP, D.H., COCKCROFT, D.W. & KUEH, Y. (1967)

Ultimobranchial origin of calcitonin. Hypocalcaemic effect of extracts from chicken glands.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 45, 1095-1099.

DACKE, C.G. & KENNY, A.D. (1971)

Marked rapidity and sensitivity of the hypercalcaemic response to parathyroid hormone in birds.
Fed.Proc. 30, 417 (Abstr.).

DAUGERAS, N., BRISSON, A., LAPOINTE-BOULU, F. & LACHIVER, F. (1976)

Thyroidal iodine metabolism during the development of the chick embryo.
Endocrinol. 98, 1321-1331.

DAVISON, T.F., FLACK, I.H. & BUTLER, T.J. (1978)

The binding of thyroxine and tri-iodothyronine to plasma proteins in the chicken at the physiological pH.
Res.Vet.Sci. 25, 280-283.

DUDLEY, J. (1942)

The development of the ultimobranchial body of the fowl, *Gallus domesticus*.
Am.J.Anat. 71, 65-97.

FALCONER, I.R. (1971)

The thyroid glands. In "Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl", (Bell, D.J. & Freeman, B.M., Edt.), Academic Press, London.
Seite 460-472.

FEINBLATT, J.D. & RAISZ, L.G. (1971)

Secretion of thyrocalcitonin in organ culture.
Endocrinol. 88, 797-804.

FEINBLATT, J.D., RAISZ, L.G. & KENNY, A.D. (1973)

Secretion of avian ultimobranchial calcitonin in organ culture.
Endocrinol. 93, 277-284.

FEINBLATT, J.D., TAI, L.R. & KENNY, A.D. (1975)

Avian parathyroid glands in organ culture. Secretion of parathyroid hormone and calcitonin.
Endocrinol. 96, 282-288.

FEINBLATT, J.D., TAI, L.R. & LEONE, R.G. (1976)

Secretion of a bone resorbing factor by chick thyroid glands in organ culture.
Endocrinol. 99, 1363-1369.

FREEMAN, B.M. (1962)

Gaseous metabolism in the domestic chicken.
II. Oxygen consumption in the full-term and hatching embryo, with a note on a possible cause for "death in shell".
Br.Poult.Sci. 3, 63-72.

FREEMAN, B.M. (1964)

Studies on the oxygen requirements and hatching mechanisms of the domestic fowl.

Ph.D.thesis, University of Leicester.

FREEMAN, B.M. (1971)

Non-shivering thermogenesis in birds. In "Nonshivering Thermogenesis" (Jansky, I., Edt.), Academia, Prague.

Seite 83-96.

FRIENKEL, N. & LEWIS, D. (1957)

The effect of lowered environmental temperature on the peripheral metabolism of labelled thyroxine in the sheep. J.Physiol.London, 135, 288-300.

FRENCH, D.I. & HODGES, R.D. (1977)

Fine structural studies on the thyroid gland of the normal domestic fowl.

Cell Tiss.Res. 178, 397-410.

FRITSCHI, F. (1926)

Beitrag zur Strumafrage beim Huhn.

Virchows Arch. 260, 422-435.

FUJITA, H. (1963)

Electron microscopic studies on the thyroid gland of domestic fowl, with special reference to the mode of secretion and the occurrence of a central flagellum in the follicular cell.

Z.Zellforsch.mikrosk.Anat. 60, 615-632.

FUJITA, H. (1975)

Fine structure of the thyroid gland.

Int.Rev.Cytol. 40, 197-280.

FUJITA, H., MACHINO, M. & NAGATA, S. (1962)

Electron microscopic studies on the development of the thyroid gland of the chick embryo.

Folia Endocrinol. Japan, 38, 725-729.

GAILLARD, P.J. (1959)

Parathyroid gland and bone in vitro.

Dev.Biol. 1, 152-181.

GLAZENER, E.W. & JULL, M.A. (1946)

Effect of thiouracil on naturally occurring molt in the hen.

Poult.Sci. 25, 533-535.

GRAU, C.R., AUSTIC, R.E. & MATTESON, G.C. (1965)

Degeneration of the eyes of tyrosine-deficient chick embryos.

Science 148, 1743-1745.

GROSSOWICZ, N. (1946)

Influence of thiourea on development of the chick embryo.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 63, 151-152.

HANSBOROUGH, L.A. & KHAN, M. (1951)

The initial function of the chick thyroid gland with the use of radioiodine (I^{131}).

J.Exp.Zool. 116, 447-453.

HENDRICH, C.E. & TURNER, C.W. (1964)

Estimation of thyroid-stimulating hormone (TSH) secretion rates of New Hampshire fowls.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 117, 218-222.

HENINGER, R.W. & NEWCOMER, W.S. (1964)

Plasma protein binding, half-life and erythrocyte uptake of thyroxine and triiodothyronine in chickens.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 116, 624-628.

HILFER, S.R. (1964)

Follicle formation in the embryonic chick thyroid.

I. Early morphogenesis.

J.Morph. 115, 135-152.

HODGES, R.D. (1970)

The structure of the fowl's ultimobranchial gland.

Annls Biol.anim,Biochim.Biophys. 10, 255-279.

HODGES, R.D. (1971)

The histochemistry of the avian parathyroid and ultimobranchial glands. I. Carbohydrates and proteins.

Histochem.J. 3, 339-356.

HODGES, R.D. (1974)

"The Histology of the Fowl".

Academic Press, London, New York and San Francisco.
Seite 440-464.

HÖHN, E.O. (1961)

"Biology and Comparative Physiology of Birds",
(Marshall, A.J., Edt.), Academic Press, New York
and London.

Seite 95-102.

HURST, J.G. & NEWCOMER, W.S. (1969)

Functional accessory parathyroid tissue in ultimobranchial bodies of chickens.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 132, 555-560.

JOHNSON, P.M. & COMAR, C.L. (1955)

Distribution and contribution of calcium from the albumen, yolk and shell to the developing chick embryo.
Am.J.Physiol. 183, 365-370.

KLINCK, G.H., OERTEL, J.E. & WINSHIP, T. (1970)

Ultrastructure of normal human thyroid.

Lab.Invest. 22, 2-22.

KRAINTZ, L. & INTSCHER, K. (1969)

Effect of calcitonin on the domestic fowl.

Can.J.Physiol.Pharmacol. 47, 313-315.

LEE, S.R., BRITTON, W.M. & ROWLAND, G.N. (1980)

Magnesium toxicity. Bone lesion.

Poult.Sci. 59, 2403-2411.

LOCKE, M. & COLLINS, J.V. (1965)

The structure and formation of protein granules in the fat body of an insect.

J.Cell Biol. 26, 857-868.

LOW, B.S. & BROWN, J.C. (1968)

Occurrence and function of calcitonin in avian plasma.

Proc.Can.Fedn Biol.Soc. 11, 34-35.

MACINTYRE, I. (1967)

Calcitonin. A general review.
Calcif.Tiss.Res. 1, 173-182.

MARCH, B.E. & LEUNG, P. (1976)

Effects of alterations in maternal thyroid metabolism
on embryonic thyroid development in the chick.
Can.J.Physiol. 54, 249-253.

MELLEN, W.J. & HARDY, L.B. (1957)

Blood protein-bound iodine in the fowl.
Endocrinol. 60, 547-551.

MICHELUCCI, S. (1961)

Ricerche morfologiche sperimentali sul corpo ultimo-
branchiale negli uccelli (*Gallus domesticus*).
Folia Endocrinologica 14, 865-883.

MILLER, S.C. (1978)

Rapid activation of the medullary bone osteoclast cell
surface by parathyroid hormone.
J.Cell Biol. 76, 615-618.

MOSEKILDE, L., MELSEN, F. & BAGGER, J.P. (1977)

Bone changes in hyperthyroidism interrelationships
between bone morphometry. Thyroid function and calcium,
phosphorus metabolism.
Endocrinol. 85, 515-525.

MOSELEY, J.M., MATTHEWS, E.W., BREED, R.H., GALANTE, L.,
TSE, A. & MACINTYRE, I. (1968)

The ultimobranhial origin of calcitonin.
Lancet 1, 108-110.

MUNDY, G.R., SHAPIRO, J.L., BANDELIN, J.G., CANALIS, E.M. &
RAISZ, L.G. (1976)

Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones.
J.Clin.Invest. 58, 529-534.

NARBAITZ, R. (1972)

Submicroscopical aspects of chick embryo parathyroid
glands.
Gen.Comp.Endocrinol. 19, 253-258.

NEVALAINEN, T. (1969)

Fine structure of the parathyroid gland of the laying hen (*Gallus domesticus*).
Gen.Comp.Endocrinol. 12, 561-567.

NIR, I. & ASCARELLI, I. (1967)

Effect of dietary protein level and thyroxine on vitamin A absorption and on plasma proteins in chicks.
Br.J.Nutr. 21, 167-180.

NOBLE, H.M. & MATTY, A.J. (1967)

The effect of thyroxine on the movement of calcium and inorganic phosphate through the small intestine of the rat.
J.Endocrinol. 37, 111-117.

NOBUKUNI, K. & NISHIYAMA, H. (1975)

Influence of thyroid hormone on the maintenance of body temperature in male chicks exposed to low ambient temperature.
Japanese Journal of Zootechnical Science 46, 7-13.

NONIDEZ, J.F. & GOODALE, H.D. (1927)

Histological studies on the endocrines of chickens deprived of ultraviolet light. I. Parathyroids.
Am.J.Anat. 38, 319-347.

OPPENHEIM, R.W. (1973)

Prehatching and hatching behavior. Comparative and physiological consideration. In "Behavioral Embryology", (Gottlieb, G., Edt.).
Academic Press, New York.
Seite 163-244.

OSOL, J.G., FOSS, D.C. & CAREW, L.B. (1980)

Effects of light environment and pinealectomy on growth and thyroid function in the broiler cockerel.
Poult.Sci. 59, 647-653.

PANTIC, V.R. (1974)

The cytophysiology of thyroid cells.
Int.Rev.Cytol. 38, 154-243.

- ARSONS, J.A. (1976)
"The Biochemistry and Physiology of Bone", (Bourne, G.H., Ed.), Ed. IV, Academic Press, New York and London. Seite 159-225.
-
Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of
Nature, London 214, 929-936.
- (1945)
The basal metabolic rate in molting and laying hens.
Endocrinol. 36, 240-243.
- PLEMPER, A.H.A. & LOWNDER, J. (1924)
The changes in the lime content of the hen's egg during development.
Biochem.J. 18, 1163-1169.
- POLTY, D., STUCKE, P.D. & HUISAKER, M.G. (1957)
The blood calcium response of the chicken to parathyroid extracts.
Endocrinol. 60, 1-5.
- (1971)
Comparison of subnormal multiple doses of L-thyroxine and L-triiodothyronine in propylthiouracil-fed and radiothyroidectomized chicks (*Gallus domesticus*).
Comp.Biochem.Physiol. 37, 55-59.
- (1965)
Bone resorption in tissue culture. Factors influencing the response to parathyroid hormone.
.....
- RASMUSSEN, H., WALDORF, A., DZIEWIATKOWSKI, D.D. & DELUCA, H.F. (1963)
Calcium exchange in isolated intestinal villi.
Biochim.Biophys.Acta 75, 250-256.
- RAY, A.K. & PREMACHANDRA, B.N. (1964)
Peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in the guinea pig.
Endocrinol. 74, 800-802.

SEINER, E.P. & TURNER, C.W. (1945)

Seasonal rhythm in the thyroid hormone secretion of the chick.
Poult.Sci. 24, 499-503.

ROLF, J. (1978)

Wirkung von Dehydration, ACTH und Adrenalin auf Elektrolyte, Enzyme und Corticosteron bei der Legehennen nach Eingewöhnung in verschiedene Haltungssysteme.
Vet.Diss., München.

ROMANOFF, A.L. (1960)

"The Avian Embryo Structural and Functional Development".
The Macmillan Company, New York.
Seite 866-878.

RUDAS, P. & PETHES, G. (1980)

Effect of cold and warm exposure on thyroxine metabolism of the chick.
Int.Cong.Phys.Sci., University of Vet.Sci., Budapest, Hungary.
Seite 29-30.

SAKAI, Y. (1960)

Kagoshima Daikaku Igaku Zasshi. 11, 297-306.
Zitiert nach Fujita, 1975.

SCHACHTER, D., KIMBERG, D.V. & SCHENKER, H. (1961)

Active transport of calcium by intestine: action and bio-assay of vitamin D.
Am.J.Physiol. 200, 1263-1271.

SCHUMMER, A. (1973)

"Anatomie der Hausvögel", Bd. V.
Paul Parey, Berlin und Hamburg.
Seite 112-113.

SIMKISS, K. (1975)

Calcium and avian reproduction.
Symp.Zool.Soc.London, 25, 307-337.

SIMKISS, K. & DÄCKE, C.G. (1971)

Ultimobranchial glands and calcitonin. In "Physiology and Biochemistry of the Domestic Fowl", (Bell, D.J., Freeman, B.M., Edt.), Academic Press, London and New York.
Seite 481-488.

SINGH, A., REINEKE, E.P. & RINGER, P.K. (1968 a)

Comparison of thyroid secretion rate in chickens as determined by (1)Goiter prevention, (2)Thyroid hormone substitution, (3)Direct output and (4)Thyroxine degradation methods.
Poult.Sci. 47, 205-211.

SINGH, A., REINEKE, E.P. & RINGER, R.K. (1968 b)

Influence of thyroid status of the chick on growth and metabolism, with observations on several parameters of thyroid function.
Poult.Sci. 47, 212-219.

SOLIMAN, F.A., SALEH, S.Y. & AWAD, A.K. (1980)

Thyroid-ovary relationship in laying hens.
Zbl.Vet.Med. A, 27, 544-555.

SPIERS, D.E., McNABB, R.A. & McNABB, F.M.A. (1974)

The development of thermoregulatory ability, heat seeking activities, and thyroid function in hatchling Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*).
J.Comp.Physiol. 89, 159-163.

STOECKEL, M.E. & PORTE, A. (1969)

Étude ultrastructurale des corps ultimobranchiaux du poulet.
Z.Zellforsch.mikrok.Anat. 94, 495-512.

SULMAN, F. & PEREK, M. (1947)

Influence of thiouracil on the basal metabolic rate and on molting in hens.
Endocrinol. 41, 514-517.

SUN, T.P. (1932)

Histo-physiogenesis of the glands of internal secretion-thyroid, adrenal, parathyroid and thymus of the chicken embryo.
Physiol.Zool. 5, 384-396.

SWAMINATHAN, R. & CARE, A.D. (1975)

The effect of thyroxine administration on intestinal calcium absorption and calcium binding protein activity in the chick.
Calcif.Tiss.Res. 17, 257-261.

TALMAGE, R.V. (1969)

Calcium homeostasis-calcium transport-parathyroid action. The effects of parathyroid hormone on the movement of calcium between bone and fluid.
Clin.Orthop. 67, 210-224.

TANABE, Y. (1965)

Relation of thyroxine secretion rate to age and growth rate in the cockerel.
Poult.Sci. 44, 591-596.

TANABE, Y. & KATSURAGI, T. (1962)

Thyroxine secretion rates of molting and laying hens, and general discussion on the hormonal induction of molting in hens.
Nat.Inst.Agr.Sci. (Japan) Bull.Ser.G. 21, 49-59.

TANABE, Y. & WILCOX, F.H. (1960)

Effects of age, sex and line on serum alkaline phosphatase of the chicken.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 103, 68-70.

TAUBER, S.D. (1967)

The ultimobranchial origin of thyrocalcitonin.
Proc.Nat.Acad.Sci. (USA) 28, 1684-1687.

TAYLOR, L.W. & BURMESTER, B.R. (1940)

Effect of thyroidectomy on production, quality, and composition of chicken eggs.
Poult.Sci. 19, 326-331.

TAYLOR, T.G. (1980)

The regulation of calcium metabolism in birds.
Int.Cong.Phys.Sci., University of Vet.Sci.,
Budapest, Hungary.
Seite 33-34.

TURNER, C.W., KEMPSTER, H.L., HALL, N.M. & REINEKE, E.P.
(1945)

The effect of thyroprotein on egg production.
Poult.Sci. 24, 522-533.

URIST, M.R. (1967)

Avian parathyroid physiology: including a special
comment on calcitonin.
Am.Zool. 7, 885-895.

WENTWORTH, B.C. & MELLIN, W.J. (1961)

Circulating thyroid hormones in domestic birds.
Poult.Sci. 40, 1275-1276.

WILWERTH, A.M., MARTINEZ-CAMPOS, C. & REINEKE, D.P. (1954)

Influence of the thyroid status on volume and
concentration of cock semen.
Poult.Sci. 33, 729-735.

WOLLMAN, S.H. (1969)

Secretion of thyroid hormones. In "Lysosomes in Biology
and Pathology", Bd. II, (Dingle, J.H. & Fall, H., Edt.),
Amsterdam and North Holland.
Seite 483-512.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt vor allem Frau Professor Dr. I. GYLSTORFF für die Überlassung des Themas sowie für die Arbeitsmöglichkeiten an Ihrem Institut und für Ihren Rat und Ihre großzügige Unterstützung.

Bei Frau Privatdozent Dr. H. GERLACH bedanke ich mich für die hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Eman Ibrahim Ahmed Wasfi	geboren am 5. April 1952 in Kairo, Ägypten.
Eltern	Ibrahim Ahmed Wasfi und dessen Ehefrau Ehsan Nifai.
Grundschule 1958-1964	in Kairo, Ägypten.
Mittelschule 1964-1967	in Kairo, Ägypten.
Oberschule 1967-1970	in Kairo, Ägypten. Abschluß mit Erlangung des Reifezeugnisses im naturwissenschaftlichen Zweig (Abitur).
Hochschule 1970-1975	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Kairo, Ägypten.
1975	Staatsexamen und Erlangung des akademischen Grades "Bachelor in Veterinary Sciences (B.V.Sc.)".
Februar 1976 - September 1977	"Veterinary and Research Laboratories" Abbassia, Kairo.
Oktober 1977 - April 1978	Deutschkurs am Goetheinstitut in Blaubeuren.
Mai 1978 - April 1979	Promotionsstudium an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.
April 1979	Ablegung einer "Kenntnisprüfung" in den Fächern Pathologie, Mikro- biologie und Geflügelkrankheiten.
Verheiratet seit September 1977 mit Mohamed Faisal Abd el Karim.	



